

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev metamizolat Sandoz 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg metamizola (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 1,42 mmol (32,7 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do sivobela, okrogla, ploščata tableta, s premerom približno 12,5 mm in 4 mm debeline, z razdelilno zarezo na eni 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

Zdravilo Natrijev metamizolat Sandoz je indicirano pri mladostnikih, starih 15 let ali več in odraslih pri:

- akutnih hudih bolečinah po poškodbi ali operaciji,
- kolikah,
- bolečinah zaradi raka,
- drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečinah, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani,
- močno zvišani telesni temperaturi, 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 Natrijev metamizolat Sandoz. Pomembno je izbrati najmanjši odmerek, ki obvladuje bolečine oziroma zvišano telesno temperaturo.

Odrasli

Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg) lahko vzamejo do 1.000 mg metamizola v obliki enkratnega odmerka, in sicer do 4-krat na dan, v presledkih od 6 do 8 ur, kar ustreza največjemu dnevnemu odmerku 4000 mg (kar ustreza 8 tabletam).

Opazen učinek je mogoče pričakovati od 30 do 60 minut po peroralnem odmerjanju.

Naslednja preglednica prikazuje priporočene enkratne odmerke in največje dnevne odmerke ob upoštevanju telesne mase ali starosti.

Telesna masa		Enkratni odmerek		Največji dnevni odmerek	
kg	Starost	Število tablet	mg	Število tablet	mg
>53	≥15 let	1-2	500-1000	8	4000

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste in resnosti stanja. Med dolgotrajnim zdravljenjem z metamizolom je treba redno kontrolirati krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko.

Posebne populacije

Starejši, oslabeledi bolniki in bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina

Starejšim, oslabeledim bolnikom in pri bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina je treba odmerek zmanjšati, ker je lahko pri njih izločanje presnovkov metamizola podaljšano.

Okvara jeter in ledvic

Hitrost izločanja zdravila je v primeru okvare jeter ali ledvic manjša, zato se je treba izogibati večkratnim velikim odmerkom. V primeru kratkotrajne uporabe odmerka ni treba zmanjšati. Do tega trenutka ni na voljo dovolj izkušenj z dolgotrajno uporabo metamizola pri bolnikih s hudo okvaro jeter in ledvic.

Pediatrična populacija

Zdravilo Natrijev metamizolat Sandoz 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 se lahko ustrezno odmerjajo pri mlajših otrocih.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablet se ne sme žvečiti in jih je treba vzeti z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, druge pirazolone ali pirazolidine, (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 (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) na salicilate, paracetamol ali druge neopioidne analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen,

indometacin ali naproksen,

- motnje v delovanju kostnega mozga (npr. po zdravljenju s citostatiki) ali hematopoetske bolezni,
- prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (tveganje za hemolizo),
- akutna intermitentna jetrna porfirija (tveganje za sprožitev napada porfirije),
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktoidna reakcija na metamizol, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge neopioidne analgetike.

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktična reakcija ali druga imunološko posredovana reakcija (npr. agranulocitoza) na metamizol, 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 pirazolone, pirazolidine ali druga zdravila za lajšanje bolečin, imajo tudi veliko tveganje za podobno reakcijo na metamizol (glejte poglavje 4.3).

Agranulocitoza

Takoj, ko se pojavi nevtropenija (< 1.500 nevtrofilcev/mm³), je potrebno zdravljenje prekiniti in kontrolirati krvno sliko, dokler ne postane zopet normalna.

Bolniki se morajo zavedati, da je treba ob pojavu naslednjih znakov in simptomov nemudoma prekiniti uporabo metamizola in se posvetovati z zdravnikom:

- nepričakovano poslabšanje splošnega počutja (kot so vročina, mrzlica, vneto grlo, težave pri požiranju),
- ne-izginotje ali ponovno pojavljanje vročine, pa tudi boleče spremembe na sluznici, zlasti v ustih, nosu ali grlu ali v genitalijah ali anusu.

Uporaba metamizola je treba nemudoma prekiniti in opraviti kontrolo krvne slike (vključno z diferencialno krvno sliko). Zdravljenje je treba prekiniti še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav.

Trombocitopenija

Če se pojavijo znaki trombocitopenije kot so povečana nagnjenost h krvavitvam in petehije na koži in sluznici (glejte poglavje 4.8), je treba uporabo metamizola nemudoma prekiniti in opraviti kontrolo krvne slike (vključno z diferencialno krvno sliko). Zdravljenje je treba prekiniti še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav.

Pancitopenija

Če se pojavijo pancitopenija, je treba zdravljenje 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. splošno slabo počutje, okužbe, dolgotrajno zvišana telesna temperatura,

hematomi, krvavitve, bledica), ki kažejo na krvno diskrazijo.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Tveganje za anafilaktoidne reakcije na metamizol, 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 npr. kihanje, solzenje in izrazita rdečica obraza. Takšna intoleranca za alkohol lahko nakazuje predhodno še nediagnosticiran sindrom analgetične astme (glejte poglavje 4.3).

Pri preobčutljivih bolnikih se lahko predominantno pojavi anafilaktični šok. Pri aplikaciji je treba biti posebej previden pri bolnikih z astmo ali atopijo.

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

Hude kožne reakcije

Med uporabo metamizola so poročali o smrtno nevarnih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (na primer progresiven kožni izpuščaj, pogosto povezan z mehurčki ali razjedami na sluznici), je treba zdravljenje z nemudoma prekiniti in se ga ne sme več ponovno uvesti.

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

Izolirane hipotenzivne reakcije

Metamizol lahko sproži hipotenzivne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8). Te reakcije so lahko odvisne od odmerka. Bolj so verjetne pri parenteralnem kot pri enteralnem dajanju metamizola. Tveganje za takšne reakcije je večje tudi pri:

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

Zato je treba pri takšnih bolnikih skrbno preveriti indikacijo in jih natančno spremljati. Za zmanjšanje hipotenzivnih reakcij bodo morda potrebni preventivni ukrepi (npr. stabilizacija obtočil).

Pri bolnikih, pri katerih je izredno pomembno, da ne pride do znižanja krvnega tlaka, npr. pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo, je dovoljeno metamizol uporabiti le ob skrbnem 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 je dovoljeno metamizol uporabiti le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji in le, če so sprejeti ustrezni previdnostni ukrepi (glejte poglavje 4.2).

Vpliv na laboratorijske teste

Med zdravljenjem z metamizolom so pri laboratorijskih testih, ki temeljijo na Trinderjevih reakcijah ali podobnih le-tem, poročali o vplivu na laboratorijske izvide (na primer pri določanju kreatinina, trigliceridov, HDL holesterola ali serumskih koncentracij sečne kisline).

Zdravilo Natrijev metamizolat Sandoz vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje 1,42 mmol (ali 32,7 mg) natrija na tableto, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča S ZO 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 z CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba metamizola z bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ali sertralinom lahko povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij teh učinkovin z možnostjo zmanjšanja klinične učinkovitosti. Zato je svetovana previdnost, če se metamizol uporablja sočasno; treba je spremljati klinični odgovor in/ali, kot je primerno, spremljati koncentracije učinkovine.

Sočasna uporaba natrijevega metamizolata in klorpromazina lahko vodi do hude hipotermije.

Sočasna uporaba metamizola in metotreksata lahko zveča hematotoksičnost metotreksata, še posebej pri starejših bolnikih. Zato se je treba tej kombinaciji izogibati.

Metamizol pri sočasni uporabi z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino lahko oslabi delovanje acetilsalicilne kisline proti strjevanju krvi. Zato je treba metamizol, pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito pred kardiovaskularnimi dogodki, uporabljati previdno.

Metamizol lahko zmanjša koncentracije bupropiona v krvi. Zato je, pri sočasni uporabi bupropiona in metamizola, treba svetovati previdnost.

Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulantmi, kaptoprilom, litijem in triamterenom ter imajo lahko vpliv na učinkovitost antihipertenzivov in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzroča metamizol, ni ugotovljeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi natrijevega metamizolata pri nosečnicah je na voljo omejena količina podatkov. Na podlagi objavljenih podatkov, nosečnic, ki so bile izpostavljene metamizolu v prvem trimesečju (n=568) niso bili ugotovljeni teratogeni ali embriotoksični učinki. V izbranih primerih je lahko uporaba enkratnega odmerjanja metamizola med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti, sprejemljiva, v kolikor ni na voljo drugih možnosti zdravljenja. Vendar na splošno uporaba metamizola med prvim in drugim trimesečjem ni priporočena. Uporaba med tretjim trimesečjem je povezana s fetotoksičnostjo (okvara ledvic in zapora arterioznega duktusa) in posledično je uporaba metamizola kontraindicirana med tretjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.3). V primeru nenamerne uporabe metamizola med tretjim trimesečjem je treba z ultrazvokom in ehokardiografijo kontrolirati amnijsko tekočino in arteriozni duktus.

Metamizol prehaja skozi placentno pregrado.

Pri živalih je metamizol povzročil reproduktivno toksičnost, ni pa imel teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Razgradni produkti metamizola prehajajo v materino mleko v znatnih količinah, zato tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Še zlasti se je treba izogibati ponavljajoči uporabi metamizola v obdobju dojenja. V primeru jemanja enkratnega odmerka metamizola je treba materam svetovati, da mleko v roku 48 ur po jemanju odmerka zdravila, zberejo in zavržejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi zdravilo v priporočenem odmernem območju poslabšalo sposobnost koncentracije ali odzivnost. Iz previdnosti je, vsaj pri večjih odmerkih, treba upoštevati možnost vpliva, bolnik pa se mora izogibati upravljanju strojev, vožnji in drugim nevarnim dejavnostim. To še posebej velja v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Za navajanje pogostosti neželenih učinkov, se uporabljajo naslednje kategorije pogostosti:

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)

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: levkopenija.

Zelo redki: agranulocitoza, vključno s smrtnimi primeri, ali trombocitopenija.

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

Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi v primeru, da 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 kadarkoli med zdravljenjem. Za agranulocitozo so značilne zvišana telesna temperatura, mrzlica, vnetje žrela, težave s požiranjem ter tudi vnetne spremembe v ustih, nosu, žrelu ter v predelu spolovil in zadnjika. 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. Na splošno, a ne vedno, so vrednosti hemoglobina, eritrocitov in trombocitov normalne (glejte poglavje 4.4).

Takojšnje prenehanje jemanja zdravila je ključno za okrevanje. Če se nepričakovano pojavi poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, je prisotna vztrajno zvišana telesna temperatura, ali se ta pojavi na novo ali se pojavijo boleče spremembe na sluznicah (pretežno v ustih, nosu in predelu žrela), je močno priporočeno nemudoma prekiniti jemanje metamizola, ne da bi čakali na izvide laboratorijskih oziroma diagnostičnih preiskav.

Tipični znaki trombocitopenije vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvam in petehije na koži in sluznici.

Če se pojavi pancitopenija, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z metamizolom in kontrolirati krvno sliko dokler ni spet normalna (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije*.

Zelo redki: z analgetiki povezan astmatični sindrom.

Pri bolnikih s sindromom analgetične astme, se intoleranca praviloma kaže z astmatičnimi napadi.

Neznana pogostnost: anafilaktični šok.*

*Take reakcije se pretežno lahko pojavijo pri parenteralni uporabi metamizola in so lahko hude in življenje ogrožajoče, v nekaterih primerih celo smrtne. Take reakcije se lahko pojavijo tudi, če je bolnik prej zdravilo prenašal brez zapletov.

Take reakcije na zdravila se lahko pojavijo med injiciranjem, neposredno po aplikaciji ali pa se lahko pojavijo več ur za tem. V večini primerov pa se pojavijo v prvi uri po uporabi zdravila.

Blažje reakcije praviloma potekajo kot kožne reakcije ali reakcije na sluznicah (npr. srbenje, pekoč občutek, pordelost, urtikarija, otekanje), dispneja in redkeje kot prebavne težave (npr. navzea, dispepsija, bruhanje). Take blage reakcije lahko postanejo hude, z generalizirano urtikarijo, hudim angioedemom (vključno z edemom larinksa), hudim bronhospazmom, motnjami srčnega ritma, padcem krvnega tlaka (včasih tudi s predhodnim dvigom krvnega tlaka) in cirkulacijskim šokom. Pri bolnikih s sindromom analgetične astme se reakcije intolerance praviloma pojavijo kot astmatični napadi.

Potrebne nujne ukrepe je treba uvesti ob prvih znakih šoka, ki vključujejo hladen znoj, omotico, vrtoglavico, spremembo barve kože in občutek nelagodja okrog srca.

Če se torej pojavijo kožne reakcije, je treba zdravljenje z metamizolom nemudoma ustaviti.

Srčne bolezni

Neznana pogostnost: Kounisov sindrom (sočasen pojav akutnega koronarnega sindroma in alergijske reakcije).

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzivne reakcije med aplikacijo zdravila ali po njej. Te reakcije so lahko farmakološkega izvora in jih ne spremljajo drugi znaki anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije. Takšne reakcije lahko povzročijo hud padec krvnega tlaka.

Odvisno od odmerka, se lahko v primeru hiperpireksije, pojavi tudi kritičen padec krvnega tlaka, brez nadaljnjih znakov preobčutljivosti.

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: krvavitve v prebavilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

Občasni: fiksni medikamentozni eksantem.

Redki: izpuščaj (makulopapularni eksantem).

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) (prekinitev zdravljenja, glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil

Zelo redki: akutno poslabšanje delovanja ledvic, ki lahko redko napreduje do proteinurije, oligurije ali anurije ali do akutne ledvične odpovedi, akutni intersticijski nefritis.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Poročali so o rdečem obarvanju urina. To je mogoče pripisati neškodljivemu presnovku metamizola, rubazonski kislini, ki se pojavi v nizkih koncentracijah.

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 bolj redko 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 zdravljenje z metamizolom prekiniti. Vzpostaviti je treba venski dostop. Poleg običajnih urgentnih ukrepov, kot je Trendelenburgov položaj, vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in aplikacija kisika, bo morda potrebna uporaba simpatomimetikov, ekpanderjev volumna ali glukokortikoidov.

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 glavni presnovek (4-N-metilaminoantipirin) verjetno centralni in periferni mehanizem delovanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biotransformacija

Metamizol se po peroralni uporabi popolnoma hidrolizira v farmakološko aktiven 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Biološka uporabnost MAA je približno 90 % in je nekoliko večja po peroralni uporabi kot po parenteralni uporabi. Sočasno uživanje hrane nima pomembnega učinka na kinetiko metamizola.

Klinični učinek nastopi pretežno zaradi MAA, do določene mere tudi zaradi presnovka 4-aminoantipirina (AA). Vrednosti AUC za AA predstavljajo približno 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 neznatno.

Porazdelitev

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.

Izločanje

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.

Posebne populacije

Starejši

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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije subkronične in kronične toksičnosti so izvedli na različnih živalskih vrstah. Podgane so 6 mesecev prejemale peroralno od 100 do 900 mg metamizola na kilogram telesne mase. Pri največjem odmerku (900 mg/kg telesne mase) so po 13 tednih opažali povečanje števila

retikulocitov in Heinzovih telesc.

Psi so 6 mesecev prejeli metamizol v odmerkih od 30 do 600 mg/kg telesne mase. Pri odmerkih 300 mg/kg telesne mase in navzgor so opazili od odmerka odvisno hemolitično anemijo in spremembe delovanja ledvic in jeter.

Študije mutagenosti metamizola *in vitro* in *in vivo* so v enakih testnih sistemih prinesle nasprotujoče si izsledke.

Dolgoročne študije na podganah niso pokazale tumorogenega potenciala. V dveh od treh dolgoročnih študijah na miših so pri velikih odmerkih opazili večjo pogostnost jetrnoceličnih adenomov.

Študije embriotoksičnosti pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov.

Pri kuncih so embrioletalne učinke opazili pri dnevnih odmerkih od 100 mg/kg telesne mase navzgor, 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 telesne mase so pri podganah povzročili podaljšanje brejosti in zaplete pri kotenju s povečano umrljivostjo samic mater in potomcev.

Testi plodnosti so pokazali rahlo manjši delež brejih živali v starševski generaciji pri odmerkih nad 250 mg/kg telesne mase 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

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni temperaturni pogoji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v PVC/Al pretisne omote in vstavljene v škatlo.

Velikosti pakiranj:
10, 20, 30, 50 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/18/02514/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.12.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.04.2021