

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NOVALGETOL 2,5 g/5 mL rastvor za injekciju

INN: metamizol-natrijum

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml rastvora za injekciju sadrži: metamizol-natrijuma, bezvodnog 2,5 g (u obliku metamizol-natrijum, monohidrata).

(listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1)

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do svijetložut rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Akutni, jaki bolovi nakon povreda ili operacija,
- kolike,
- kancerski bolovi,
- ostali akutni ili hronični jaki bolovi, ukoliko nisu indikovane druge terapijske mjere,
- visoka temperatura, koja ne reaguje na druge mjere.

Parenteralna primjena je indikovana samo ukoliko nije moguća peroralna primjena.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje zavisi od intenziteta bolova ili temperature i individualne osjetljivosti na lijek.

Treba izabrati najnižu dozu kojom se kontroliše bol i temperatura.

Za djecu i mlade do 14 godina, kao pojedinačna doza se daje od 8 do 16 mg metamizola po kilogramu tjelesne mase. Za djecu je, kod povišene temperature, uglavnom dovoljna doza od 10 mg metamizola po kilogramu tjelesne mase.

Odrasli i mladi uzrasta 15 godina i više (>53 kg), mogu primijeniti do 1000 mg u pojedinačnoj dozi. U slučaju nedovoljnog dejstva, pojedinačna doza se (zavisno od maksimalne dnevne doze) može dati do 4 puta dnevno, u razmacima od 6 do 8 sati.

Značajno dejstvo se može očekivati oko 30 minuta nakon parenteralne primjene lijeka.

Kako bi se izbjegla hipotenzivna reakcija, intravenska injekcija se mora primjenjivati veoma sporo.

*Sljedeća tabela sadrži preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze u zavisnosti od tjelesne mase ili uzrasta:*

Tjelesna masa		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	uzrast	ml	mg	ml	mg
5–8	3–11 mjeseci	0,1–0,2	50–100	0,4–0,8	200–400
9–15	1–3 godine	0,2–0,5	100–250	0,8–2,0	400–1000
16–23	4–6 godina	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1600
24–30	7–9 godina	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2000
31–45	10–12 godina	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1000–2800
46–53	13–14 godina	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1600–3600

>53	≥15 godina	1,0–2,0*	500–1000*	4,0–8,0*	2000–4000*
-----	------------	----------	-----------	----------	------------

\* U slučaju potrebe, pojedinačna doza se može povećati na 5 ml (odgovara 2500 mg metamizol-natrijuma), a dnevna doza na 10 ml (odgovara 5000 mg metamizol-natrijuma).

Primjena NOVALGETOL rastvora za injekciju kod dojenčadi mlađe od 3 mjeseca se ne preporučuje.

#### Posebne grupe pacijenata

*Pacijenti starije životne dobi, pacijenti slabijeg opšteg stanja i smanjenog klirensa kreatinina*

Kod pacijenata starije životne dobi, pacijenata slabijeg opšteg stanja i smanjenog klirensa kreatinina bi trebalo smanjiti dozu, jer može biti produženo izlučivanje proizvoda metabolizma lijeka.

#### *Ograničena funkcija bubrega ili jetre*

Pošto je kod ograničene funkcije bubrega ili jetre smanjena brzina eliminacije, trebalo bi izbjeći višestruke visoke doze. U slučaju kratkotrajne primjene, nije neophodno smanjenje doze. Nema iskustava u pogledu dugoročne primjene.

#### Način primjene

##### Intramuskularna i intravenska upotreba.

Način upotrebe zavisi od željenog terapijskog dejstva i stanja pacijenta. U mnogim slučajevima je dovoljna peroralna primjena lijeka da bi se postigao zadovoljavajući efekat. Ukoliko je neophodno brzo dejstvo ili ako nije indikovana peroralna odnosno rektalna primjena, preporučuje se intravenska ili intramuskularna injekcija lijeka NOVALGETOL. Od trideset do šezdeset minuta poslije peroralnog i 30 minuta poslije parenteralnog davanja, može da se očekuje značajno dejstvo lijeka. Pri izboru načina primjene treba imati u vidu da je parenteralno davanje lijekova povezano sa većim rizikom od anafilaktičkih odnosno anafilaktoidnih reakcija.

Injekcioni rastvor se ubrizgava u venu ili mišić.

U mišić uvijek treba ubrizgati rastvor koji ima temperaturu tijela.

NOVALGETOL rastvor za injekciju se može miješati odnosno razblažiti sa 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili Ringer-laktata. Pošto su takve mješavine samo ograničeno stabilne, moraju se odmah infundirati.

Zbog mogućnosti inkompatibilnosti se preporučuje da se NOVALGETOL rastvor za injekciju ne injektira ili ne infundira zajedno sa drugim lijekovima.

#### Trajanje primjene

Trajanje primjene zavisi od vrste i težine oboljenja. Kod dugoročne terapije, neophodne su redovne kontrole krvne slike uključujući i diferencijalnu krvnu sliku.

#### Mjere bezbjednosti kod injektiranja

Za pojedinačnu dozu više od 2 ml lijeka NOVALGETOL (odgovara 1000 mg metamizol-natrijuma), potrebno je naročito temeljno postavljanje indikacije, jer postoji sumnja da kritični pad krvnog pritiska, koji nije uslovljen alergijom, zavisi od doze.

Parenteralno se NOVALGETOL mora davati pacijentu dok leži i obavezno uz ljekarski nadzor.

Da bi se smanjila opasnost od hipotenzivne reakcije i da bi se obezbijedila mogućnost prekidanja injektiranja kod prvih znakova anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, intravenozna injekcija smije biti samo vrlo spora, tj. ne brža od 1 ml (odgovara 500 mg metamizol-natrijuma) u minuti.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili druge pirazolone odnosno pirazolidine (ovo uključuje i pacijente koji su reagovali npr. agranulocitozom nakon primjene ovih supstanci) ili na jedan od ostalih sastojaka lijeka, koji su navedeni u odjeljku 6.1;
- pacijenti kod kojih je poznato da imaju astmu izazvanu analgeticima ili intoleranciju na analgetike tipa urtikarija-angioedem, tj. pacijenti, koji reaguju bronhospazmom ili drugim anafilaktoidnim oblicima (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) na salicilate, paracetamol ili druge neopoidne analgetike kao što su npr. diklofenak, ibuprofen, indometacin ili naproksen;
- poremećaji funkcije kosne srži (npr. nakon liječenja citostaticima) ili oboljenja hematopoeznog sistema;
- akutna intermitentna hepatička porfirija (opasnost zbog provociranja napada porfirije);
- genetski uslovljen deficit glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze (opasnost od hemolize);
- posljednji trimestar trudnoće;
- postojeća hipotonija ili nestabilan krvni pritisak.

### 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

NOVALGETOL sadrži derivat pirazolona metamizol i nosi sa sobom rijetke, ali životno opasne rizike od šoka i agranulocitoze (pogledajte odjeljak 4.8).

Pacijenti koji imaju anafilaktoidne reakcije na NOVALGETOL naročito su u opasnosti da na isti način reaguju na druge neopoidne analgetike.

Pacijenti koji imaju anafilaktičke ili druge imunološke reakcije (npr. agranulocitozu) na NOVALGETOL, takođe su posebno u opasnosti da na isti način reaguju na druge pirazolone i pirazolidine.

Takođe, pacijenti koji ispoljavaju anafilaktičku ili drugu imunsku reakciju na druge pirazolone, pirazolidine i ostale neopoidne analgetike imaju veći rizik od nastanka iste reakcije nakon primjene metamizola.

#### Agranulocitoza

Ukoliko se pojave znaci neutropenije (<1500 neutrofila/mm<sup>3</sup>) primjena lijeka se mora odmah prekinuti i kontrolisati krvna slika, sve dok se stanje ne normalizuje.

Preporuka je da se odmah obustavi primjena lijeka ako dođe do pojave sljedećih simptoma i znakova: neočekivano pogoršanje opšteg stanja (uključujući povišenu temperaturu, groznicu, bolove u grlu, otežano gutanje), ukoliko tjelesna temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promjene na sluzokoži usne šupljine, nosa i ždrijela ili sluzokoži genitalne i analne regije. Primjena lijeka mora se odmah obustaviti i sprovesti kontrola krvne slike (uključujući leukocitarnu formulu).

Sa prekidom liječenja se ne smije čekati dok ne budu gotovi rezultati laboratorijskog ispitivanja (pogledajte odjeljak 4.8).

#### Trombocitopenija

Ako se jave znaci trombocitopenije, kao što su pojačana sklonost ka krvarenju i petehije na koži i sluznicama (pogledajte odjeljak 4.8), odmah treba prekinuti primjenu lijeka NOVALGETOL i kontrolisati krvnu sliku (uključujući leukocitarnu formulu). Sa prekidom liječenja se ne smije čekati, bez obzira što nisu stigle laboratorijske analize.

#### Pancitopenija

Pri pojavi pancitopenije liječenje se mora odmah prekinuti i mora se nadzirati kompletna krvna slika do normalizacije (pogledajte odjeljak 4.8). Svim pacijentima se mora dati uputstvo da se odmah jave ljekaru, ukoliko se tokom liječenja pojave znaci bolesti i simptomi koji ukazuju na diskraziju krvi (npr. opšta nelagoda, infekcija, uporna temperatura, hematomi, krvarenja, bljedilo).

#### Anafilaktične / anafilaktoidne reakcije

Prilikom izbora načina primjene treba voditi računa o tome da je parenteralno davanje lijeka povezano sa većim rizikom od anafilaktičnih odnosno anafilaktoidnih reakcija (pogledajte odjeljak 4.2. *Mjere bezbjednosti kod injektiranja*).

Opasnost od eventualno teških anafilaktoidnih reakcija na lijek NOVALGETOL izrazito je povećana kod pacijenata sa:

- astmom izazvanom analgeticima ili intolerancijom na analgetike tipa urtikarija-angioedem (pogledajte odjeljak 4.3);
- bronhijalnom astmom, naročito uz istovremeno postojanje rinosinuzitisa i nosnih polipa;
- hroničnom urtikarijom;
- intolerancijom na boje (npr. tartrazin) odnosno konzervanse (npr. benzoate);
- intolerancijom na alkohol. Takvi pacijenti već na male količine alkoholnih napitaka reaguju simptomima kao što su kihanje, suzenje očiju i jako crvenilo lica. Takva intolerancija na alkohol može ukazivati na do tada nedijagnostikovanu astmu izazvanu analgeticima (pogledajte odjeljak 4.3).

Do anafilaktičkog šoka može doći pretežno kod osjetljivih pacijenata. Stoga je neophodan poseban oprez prilikom upotrebe lijeka kod pacijenata s astmom ili atopijom.

Prije davanja lijeka pacijent se mora ispitati i od pacijenta se moraju uzeti odgovarajući podaci. Kod pacijenata s povećanim rizikom od anafilaktoidnih reakcija, metamizol se smije koristiti samo nakon pažljive procjene mogućih rizika u odnosu na očekivanu korist. Ukoliko se metamizol primjenjuje u takvim slučajevima, pacijent treba da je pod strogim ljekarskim nadzorom uz obezbijedene mjere za urgentnu pomoć.

#### Teške reakcije kože

Kod primjene metamizola postoje prijave opasnih reakcija kože koje mogu ugroziti život, *Stevens–Johnsonov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek sa eozinofiljom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom). Ukoliko se razviju simptomi koji ukazuju na pojavu kožnih reakcija, terapija lijekom NOVALGETOL se mora odmah prekinuti i nikada se više ne smije ponoviti (pogledati odjeljak 4.3).

Pacijentima treba ukazati na znakove i simptome i treba ih strogo nadzirati po pitanju reakcija.

#### Oštećenja jetre povezana sa primjenom lijeka

Nekoliko dana do nekoliko meseci od početka liječenja, prijavljeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog porekla kod pacijenata na terapiji metamizolom.

Znaci i simptomi obuhvataju povišene vrednosti enzima jetre u serumu sa žuticom ili bez nje, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, groznica i eozinofilija) ili popraćene simptomima autoimunog hepatitisa. Većina pacijenata se oporavila nakon prekida liječenja metamizolom. Međutim, u izolovanim slučajevima zabeženo je napredovanje do akutne insuficijencije jetre, koja zahteva transplantaciju jetre.

Mehanizam oštećenja jetre uzrokovanog metamizolom nije jasno razjašnjen, ali podaci ukazuju na imunoalergijski mehanizam.

U slučaju pojave simptoma koji ukazuju na oštećenje jetre, pacijente treba uputiti da se obrate svom ljekaru. Kod takvih pacijenata treba prekinuti primjenu metamizola i proceniti funkciju jetre.

Metamizol se ne sme ponovno uvoditi kod pacijenata kod kojih je došlo do oštećenja jetre tokom liječenja metamizolom, a za koje nije utvrđen nijedan drugi uzrok koji je doveo do tog oštećenja.

#### Izolovane hipotenzivne reakcije

NOVALGETOL može izazvati hipotenzivne reakcije (pogledajte odjeljak 4.8). Moguće je da ove reakcije zavise od doze.

Treba imati u vidu da je veća mogućnost nastanka hipotenzije kod parenteralne nego kod peroralne primjene.

Opasnost od nastanka hipotenzije je takođe povećana u slučaju:

- prebrzog ubrizgavanja u venu (pogledajte odjeljak 4.2);
- pacijenata sa npr. već postojećom hipotonijom, hipovolemijom ili dehidracijom, poremećajem cirkulacije ili početkom cirkulatornog šoka (npr. kod pacijenata s infarktom miokarda ili politraumom);
- pacijenata sa visokom temperaturom.

Kod ovih pacijenata je neophodno precizno utvrditi indikaciju (pogledajte odjeljak 4.3), kao i strogo kontrolisati njihovo zdravstveno stanje. U cilju smanjenja rizika od hipotenzivne reakcije treba preduzeti određene preventivne mjere (stabilizacija krvotoka).

Samo uz strogi nadzor hemodinamičkih parametara lijek smije da se primjenjuje kod pacijenata kod kojih po svaku cijenu treba izbjeći nastanak hipotenzije, kao npr. kod teškog koronarnog oboljenja srca ili relevantnih stenoza moždanih krvnih sudova.

Kod pacijenata s poremećajima funkcije bubrega ili jetre, lijek se može primijeniti samo nakon ozbiljne procjene odnosa koristi i rizika i odgovarajućih mjera opreza (pogledajte odjeljak 4.2).

Ovaj lijek sadrži 7,75 mmol (178,25 mg) natrijuma u 5 ml. Savjetuje se poseban oprez prilikom upotrebe lijeka kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Ovaj lijek sadrži natrijum-sulfit, bezvodni i natrijum-metabisulfit. Rijetko može izazvati teške hipersenzitivne reakcije i bronhospazam.

#### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol može indukovati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4. Istovremena primena metamizola sa bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzrokovati smanjenje koncentracije ovih lijekova u plazmi sa potencijalnim smanjenjem kliničke efikasnosti. Stoga se preporučuje oprez kada se istovremeno primjenjuje metamizol; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili koncentraciju lijeka.

U slučaju istovremene primjene metamizola i hlorpromazina može nastati teška hipotermija.

Dodatak metamizola metotreksatu može pojačati hematotoksičnost metotreksata, naročito kod pacijenata starije životne dobi. Stoga ovu kombinaciju treba izbjegavati.

Metamizol može smanjiti dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj upotrebi. Metamizol bi trebalo pažljivo upotrebljavati kod pacijenata koji uzimaju malu dozu acetilsalicilne kiseline radi zaštite srca.

Za grupu pirazolona je poznato da može doći do interakcija s oralnim antikoagulansima, kaptoprilom, litijumom i triamterenom, kao i do promjene dejstva antihipertenziva i diuretika. Nije poznato do koje mjere i sam metamizol dovodi do ovih interakcija.

##### Uticaj na metode ispitivanja

Pri liječenju metamizolom kod pacijenata su uočeni poremećaji u laboratorijsko dijagnostičkim ispitivanjima koji se zasnivaju na Trinder reakciji odnosno reakcijama sličnim Trinderu (npr. određivanje nivoa kreatinina, triglicerida, HDL-holesterola ili mokraćne kiseline).

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni ovog lijeka kod trudnica. Na osnovu objavljenih podataka o trudnicama koje su u toku prvog trimestra bile izložene metamizolu (n = 568), nema dokaza o teratogenom ili embriotoksičnom efektu. U odabranim slučajevima primjena pojedinačne doze metamizola tokom prvog i drugog trimestra trudnoće može biti prihvatljiva, ako nema drugih terapijskih mogućnosti. Ipak, uopšteno posmatrano, primjena metamizola tokom prvog i drugog trimestra trudnoće se ne preporučuje. Upotreba u trećem trimestru povezana je sa znacima fetotoksičnosti (oštećenje bubrega i zatvaranje duktusa arteriozusa), zbog čega je primjena metamizola kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće (pogledajte odjeljak 4.3). U slučaju nenamjerne primjene metamizola u trećem trimestru, neophodna je kontrola amnionske tečnosti i duktusa arteriozusa putem ultrazvuka i ehokardiografije ploda. Iako je metamizol samo slab inhibitor sinteze prostaglandina, ne može se isključiti mogućnost nastanka perinatalne komplikacije usljed smanjenja agregacije trombocita djeteta i majke.

Metamizol prolazi kroz placentu.

U studijama, u kojima su vršeni eksperimenti na životinjama, metamizol je pokazao reproduktivnu toksičnost, ali ne i teratogenost (pogledajte odjeljak 5.3).

#### Dojenje

Metaboliti metamizola luče se u majčino mlijeko u značajnoj količini, pa se ne može isključiti postojanje rizika za dojenče. Posebno se mora izbjegavati ponavljana primjena metamizola kod dojilja. U slučaju jednokratne primjene lijeka, majku treba savjetovati da ne doji dijete 48 sati nakon primjene lijeka.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Za preporučene doze nije poznat uticaj lijeka na koncentraciju i sposobnost reagovanja. Međutim, opreznosti radi, barem u slučaju primjene većih doza, treba imati u vidu mogućnost uticaja lijeka na psihofizičku sposobnost pacijenata, te u tom slučaju ne treba rukovati mašinama, voziti i vršiti ostale opasne radnje. Ovo naročito važi u sadejstvu s alkoholom.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Kod navođenja učestalosti neželjenih dejstava uspostavljene su sljedeće kategorije:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100, <1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000, <1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10.000, <1/1000$ )

Veoma rijetko ( $< 1/10.000$ )

Nije poznato (ne može se procijeniti učestalost na osnovu raspoloživih podataka)

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema:

*Rijetko:* leukopenija;

*Veoma rijetko:* agranulocitoza, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, trombocitopenija;

*Nepoznata učestalost:* aplastična anemija, pancitopenija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Ove reakcije se mogu javiti i ako je metamizol ranije davan bez komplikacija.

Postoje pojedinačne indicije, po kojima rizik od nastajanja agranulocitoze može biti povećan, ukoliko se lijek primjenjuje duže od nedjelju dana.

Ova reakcija ne zavisi od doze i može se pojaviti u svakom trenutku liječenja. Karakterišu je visoka temperatura, groznica, bolovi u grlu, otežano gutanje kao i upala u predjelu usne šupljine, nosa, ždrijela, genitalija ili anusa. Kod pacijenata koji dobijaju antibiotike, ovi znaci mogu biti minimalno izraženi. Otok limfnih žlijezda ili slezine je neznatan ili sasvim izostaje.

Uglavnom, ali ne uvijek, vrijednosti hemoglobina, eritrocita i trombocita su normalne (pogledajte odjeljak 4.4).

Za terapiju je od odlučujućeg značaja trenutno obustavljanje primjene lijeka. Preporuka je da se odmah, prije dobijanja rezultata laboratorijskih analiza, obustavi primjena lijeka ako dođe do neočekivanog pogoršanja opšteg stanja, ukoliko temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promjene na sluzokoži, naročito u predjelu usta, nosa i ždrijela.

Tipični znaci trombocitopenije obuhvataju pojačanu sklonost ka krvarenju i petehijama na koži i sluznicama.

Kod pojave pancitopenije se mora odmah prekinuti sa liječenjem i nadzirati kompletna krvna slika, dok se ne normalizuje (pogledajte odjeljak 4.4).

#### Imunološki poremećaji:

*Rijetko:* anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije\*.

*Veoma rijetko:* astma izazvana anagleticima.

Kod pacijenata s astmom izazvanom analgeticima manifestuju se reakcije intolerancije, obično u obliku astmatičnih napada.

*Nepoznata učestalost:* anafilaktički šok\*.

\*Ove reakcije se, naročito nakon parenteralne primjene lijeka, mogu pojaviti, biti teške i opasne po život, a u nekim slučajevima čak završiti se i smrtnim ishodom. One se mogu pojaviti i kada je metamizol ranije davan bez komplikacija.

Takve reakcije se mogu javiti tokom injektiranja, odnosno neposredno poslije aplikacije injekcije, ali i nekoliko sati kasnije. One se, doduše, pretežno javljaju tokom prvog sata nakon primjene lijeka. Lakše reakcije se manifestuju tipično kao reakcije kože i sluzokože (kao npr. svrab, peckanje, crvenilo, urtikarija, otoci), dispneja i (rjeđe) gastrointestinalne tegobe. Navedene reakcije mogu preći u teže oblike sa generalizovanom urtikarijom, teškim angioedemom (i u predjelu larinksa), teškim bronhospazmom, poremećajem srčanog ritma, padom krvnog pritiska (ponekad i sa prethodnim skokom krvnog pritiska), cirkulatornim šokom.

Iz navedenih razloga, odmah se mora obustaviti primjena lijeka u slučaju pojave reakcija na koži.

#### Kardiološki poremećaji:

*Nepoznata učestalost: Kounisov sindrom.*

#### Vaskularni poremećaji:

*Povremeno:* hipotenzivna reakcija u toku i nakon primjene lijeka, koja može biti farmakološki uslovljena i nije praćena drugim znacima anafilaktoidne ili anafilaktične reakcije. Takva reakcija rijetko može dovesti do značajne hipotenzije koja bi ugrozila život pacijenta. Brza intravenska injekcija povećava rizik od hipotenzivne reakcije.

I kod hiperpireksije, u zavisnosti od primijenjene doze lijeka, može doći do kritičnog pada krvnog pritiska bez drugih znakova reakcije preosjetljivosti.

#### Oboljenja gastrointestinalnog trakta:

Nepoznata učestalost: zabilježeni su slučajevi gastrointestinalnih krvarenja.

#### Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznato: Oštećenje jetre uzrokovano lijekom, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene vrednosti enzima jetre (pogledajte odjeljak 4.4).

#### Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

*Povremeno:* fiksni egzantem od lijekova.

*Rijetko:* osip (npr. makulopapulozni egzantem).

*Veoma rijetko: Stevens-Johnsonov* ili toksična epidermalna nekroliza (prekinuti liječenje, pogledajte odjeljak 4.4).

*Nepoznato:* reakcija na lijek sa eozinofiljom i sistemskim simptomima (*DRESS sindrom*, pogledajte odjeljak 4.4).

#### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

*Veoma rijetko:* akutno pogoršanje funkcije bubrega, pri čemu se veoma rijetko može razviti proteinurija, oligo- ili anurija, odnosno akutna bubrežna insuficijencija, akutni intersticijalni nefritis.

#### Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Usljed primjene injekcija, mogu se javiti bolovi na mjestu uboda i lokalne reakcije, veoma rijetko može nastati flebitis. Postoje prijave o bojenju urina u crveno, koje može poticati od bezopasnog metabolita metamizola, rubazonske kiseline koja je u maloj koncentraciji.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica b. b, Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi:*

Kod akutnog predoziranja može doći do pojave mučnine, povraćanja, bolova u predjelu abdomena, oštećenja funkcije bubrega / akutna bubrežna insuficijencija (npr. pod kliničkom slikom intersticijalnog nefritisa), a rijetko i pojave simptoma od strane CNS-a (vrtoglavica, somnolencija, koma, grčevi). Takođe se javlja i pad krvnog pritiska, koji može dovesti do šoka i poremećaja srčanog ritma u vidu tahikardije. Poslije primjene veoma visokih doza, izlučivanje rubazonske kiseline (produkt metabolizma) može prouzrokovati crvenu prebojenost urina.

##### *Terapijske mjere:*

Za metamizol nije poznat specifičan antidot. Ukoliko je metamizol uzet nedavno, može se pokušati ograničavanje ulaska u tijelo mjerama primarne detoksifikacije (npr. ispiranje želuca) ili mjerama, koje smanjuju resorpciju (npr. aktivni ugalj). Glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) se može eliminisati hemodijalizom, hemofiltracijom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme.

Terapija intoksikacije može, kao i prevencija teških komplikacija, zahtijevati nadzor i liječenje koji su opšteg karaktera, a imaju i karakter posebne intenzivne njege.

##### *Hitne mjere u slučaju teških reakcija preosjetljivosti (stanje šoka):*

Kod prvih znakova (npr. kožne reakcije u vidu urtikarije i naleta crvenila, uznemirenost, glavobolja, znojenje, muka) treba prekinuti primjenu injekcije. Kanilu ostaviti u veni ili napraviti pristup veni. Pored uobičajenih urgentnih mjera kao što su spuštanje glave i gornjeg dijela tijela, oslobađanje disajnih puteva i primjena kiseonika, može se javiti potreba za nadoknadom volumena kao i za primjenom simpatomimetika ili glukokortikoida.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** analgetici, ostali analgetici i antipiretici, pirazoloni.

**Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“):** N02BB02

Metamizol je derivat pirazolona koji ispoljava analgetičko, antipiretičko i spazmolitičko dejstvo. Mehanizam dejstva nije sasvim razjašnjen. Neki rezultati istraživanja pokazuju da metamizol i glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) vjerovatno imaju kako centralni, tako i periferni mehanizam dejstva.

#### 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Metamizol se nakon peroralne primjene u potpunosti hidrolizuje do farmakološki aktivnog 4-N-metilaminoantipirina (MAA). Bioraspoloživost MAA je oko 90% i nakon peroralne primjene je nešto viša nego nakon parenteralne aplikacije lijeka. Istovremeno uzimanje obroka nema značajnog uticaja na kinetiku metamizola.

Glavni metabolit metamizola, MAA, nastavlja da se metabolizira u jetri oksidacijom i demetilacijom, praćeno acetilacijom.

Klinička efikasnost počiva uglavnom na MAA, u izvjesnoj mjeri i na metabolitu 4-aminoantipirinu (AA). Vrijednosti PIK za AA iznose 25% PIK vrijednosti za MAA. Metaboliti 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-N-formilaminoantipirin (FAA) su naizgled farmakološki neaktivni. Treba obratiti pažnju na činjenicu da svi metaboliti nemaju linearnu farmakokinetiku. Klinički značaj ovog fenomena nije poznat. Kod kratkotrajnog liječenja, akumulacija metabolita je od neznatnog značaja.

Metamizol prolazi placentu. Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mlijeko.

Vezivanje za proteine plazme iznosi za MAA 58%, za AA 48%, za FAA 18% i za AAA 14%.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon intravenske aplikacije za metamizol iznosi 14 minuta. Oko 96% doze lijeka (markiranog radioaktivnim izotopom) nalazi se u urinu poslije intravenske aplikacije i oko 6% u



fecesu. Nakon peroralno uzete pojedinačne doze identifikovano je 85 % metabolita, izlučenih u urinu. Od toga su  $3 \pm 1\%$  bili MAA,  $6 \pm 3\%$  AA,  $26 \pm 8\%$  AAA i  $23 \pm 4\%$  FAA. Renalni klirens nakon pojedinačne peroralne doze 1 g metamizola iznosio je za MAA  $5 \pm 2$ , za AA  $38 \pm 13$ , za AAA  $61 \pm 8$  i za FAA  $49 \pm 5$  ml/min. Poluvrijeme eliminacije za svaki metabolit u plazmi iznosi  $2,7 \pm 0,5$  sati za MAA,  $3,7 \pm 1,3$  sata za AA,  $9,5 \pm 1,5$  sati za AAA i  $11,2 \pm 1,5$  sata za FAA.

#### Pacijenti starije životne dobi i pacijenti s poremećajima funkcije jetre

Prilikom liječenja pacijenata starije životne dobi vrijednost PIK se povećava dvostruko ili čak trostruko. Nakon primjene pojedinačne oralne doze kod pacijenata sa cirozom jetre, poluvrijeme eliminacije MAA i FAA se otprilike utrostručuje, dok se poluvrijeme eliminacije za AA i AAA ne povećava u istoj mjeri. Kod ovih pacijenata trebalo bi izbjegavati primjenu visokih doza.

#### Djeca i adolescenti

Djeca pokazuju bržu eliminaciju metabolita nego odrasli.

#### Poremećaji funkcije bubrega

Raspoloživi podaci o pacijentima s ograničenom funkcijom bubrega pokazuju smanjenu brzinu eliminacije za neke metabolite (AAA i FAA), pa iz tog razloga i kod ovih pacijenata treba izbjegavati visoke doze.

#### Bioraspoloživost

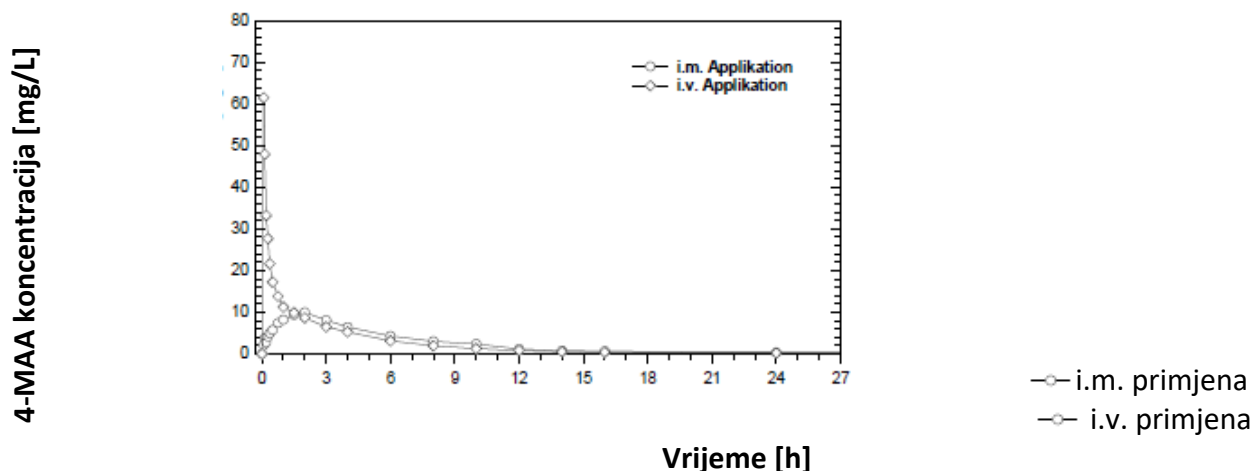
Ispitivanje biološke raspoloživosti sa metamizol-natrijum rastvorom za i. m. primjenu, izvršeno 1989. godine na 12 ispitanika, dalo je sljedeće rezultate u poređenju sa referentnim preparatom (i. v. aplikacija za 2 minuta) za 4-MAA:

	i. m. (1 g)	i. v. (1 g)
Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi ( $C_{max}$ ) [mg/l]	$11,4 \pm 3,12$	$62,1 \pm 15,9$
Vrijeme maksimalne koncentracije lijeka u plazmi ( $t_{max}$ ) [sat]	$1,67 \pm 0,69$	$0,09 \pm 0,02$
Površina pod krivom koncentracija-vrijeme (PIK) [mg sat/l]	$64,1 \pm 14,8$	$67,8 \pm 16,1$

(vrijednosti u tabeli su prikazane kao srednja vrijednost i standardno odstupanje)

Apsolutna bioraspoloživost metamizol-natrijum rastvora primijenjenog i. m., mjereno na PIK vrijednost za 4-MAA u plazmi, iznosi 87%.

Srednji nivoi u plazmi u poređenju sa referentnim preparatom na dijagramu koncentracije tokom određenog vremena:



#### 5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Sprovedene su studije suphronične i hronične toksičnosti na različitim životinjskim vrstama. Pacovi su 6 mjeseci primali metamizol *per os* u dozi od 100 do 900 mg/kg TM. Poslije 13 nedjelja primijećeno je povećanje broja retikulocita i *Heinzovih* tjelašaca pri najvišoj dozi od 900 mg/kg TM.

Tokom 6 mjeseci psi su dobijali metamizol u dozama od 30 do 600 mg/kg TM. U zavisnosti od doze, počev od 300 mg/kg TM, primijećena je hemolitička anemija kao i funkcionalne promjene na bubrezima i jetri.

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja sa metamizolom su pokazala oprečne rezultate u istim test-sistemima.

U dugoročnim studijama na pacovima metamizol nije ispoljio karcinogeni potencijal. U dvije od tri dugoročne studije na miševima koji su primali visoke doze, primjećeno je povećanje učestalosti nastanka hepatocelularnog adenoma.

Studije embriotoksičnosti na pacovima i kunićima nisu ukazale na teratogena dejstva lijeka. Embrioletalna dejstva su zapažena kod kunića koji su primali dnevnu dozu metamizola od 100 mg/kg TM, koja nije bila toksična za ženke. Kod pacova su se javljala embrioletalna dejstva nakon doza koje su bile u opsegu toksičnosti zaženku. Dnevne doze iznad 100 mg/kg TM kod pacova su uticale na produženje gestacijskog perioda i ugrožavale sam proces partusa s povećanom smrtnošću i potomstva i ženke.

Studije fertilitnosti su pokazale blago smanjenu stopu začeca pri dnevnoj dozi preko 250 mg/kg TM. Fertilitnost sljedeće generacije nije bila ugrožena. Metaboliti metamizola prelaze u majčino mlijeko. Nema iskustava o njihovom uticaju na dojenčad.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Natrijum-metabisulfit (E223);  
dinatrijum-edetat;  
natrijum-sulfit, bezvodni (E221);  
natrijum-hidroksid;  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

NOVALGETOL se ne smije miješati u istom špricu sa drugim lijekovima (o mogućnosti miješanja infuzionih rastvora pogledajte i odjeljak 4.2).

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

Ampula od bezbojnog neutralnog stakla sa bijelim keramičkim prstenom I hidrolitičke grupe sa 5 ml rastvora za injekcije.

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

### **Proizvođač**

GALENKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

### **Proizvođač gotovog lijeka**

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**Broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet:**

11/1.02-500.3-7-19/06 od 24. 2. 2007.

**Broj i datum posljednje obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:**

04-07.3-2-5476/21 od 11.11.2022. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

07.12.2022.