

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ANALGIN

500 mg

tablete

metamizol-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg metamizol-natrijum, monohidrata.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 1,428 mmol (32,854 mg) natrijuma.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* tableta.

Bijele do svijetložućkaste, okrugle, ravne tablete sa facetom, sa prelomnom crtom na jednoj strani i oznakom „ANALGIN” na drugoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Akutna jaka posttraumatska i postoperativna bol.

Kolike.

Bol kod malignih bolesti.

Druga akutna i hronična bol, ukoliko nisu indikovane druge terapijske mjere.

Febrilna stanja, naročito ona koja ne reaguju sa drugim mjerama.

Parenteralna primjena metamizola je indikovana samo kada oralna aplikacija lijeka nije moguća.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje prema intenzitetu bola ili povišene tjelesne temperature i individualne reakcije pojedinca na dejstvo Analgina. U suštini, treba da bude izabrana najniža doza koja kontroliše bolove i povišenu tjelesnu temperaturu.

Pojedinačna doza za djecu i adolescente u dobi do 14 godina je 8 mg/kg do 16 mg/kg tjelesne težine. Za febrilna stanja, generalno doziranje kod djece je 10 mg/kg tjelesne težine.

Odrasli i adolescenti u dobi od 15 godina ili stariji (> 53 kg) mogu uzeti pojedinačnu dozu do 1000 mg do 4 puta na dan u razmacima od 6 do 8 sati, što odgovara maksimalnoj dnevnoj dozi od 4000 mg.

Jasan učinak može se očekivati od 30 do 60 minuta nakon peroralne primjene.

Sljedeća tablica prikazuje preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze prema tjelesnoj masi ili dobi:

Tjelesna masa		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	dob	tablete	mg	tablete	mg
32 kg - 53 kg	10 - 14 godina	½ - 1	250 - 500	4	2000
> 53 kg	≥ 15 godina	1-2	500-1000	8	4000

Pedijatrijska populacija

Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

Primjena lijeka Analgin ne preporučuje se kod djece mlađe od 10 godina zbog fiksne količine od 250 mg metamizola sadržane u pola tablete. Dostupni su drugi farmaceutski oblici/jačine koje je moguće odgovarajuće dozirati kod mlađe djece.

Posebne populacije

Stariji pacijenti, pacijenti sa narušenim opštim stanjem i smanjenim kreatininskim klirensom

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa narušenim opštim stanjem i smanjenim kreatininskim klirensom dozu treba smanjiti jer izlučivanje produkata metabolizma metamizola može biti produženo.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sa obzirom na to da je kod narušene bubrežne i hepatalne funkcije smanjena brzina eliminacije, treba izbjegavati višekratnu administraciju visokih doza. Kod kratkotrajne primjene nije potrebna redukcija doza. Nema iskustva sa dugotrajnom primjenom lijeka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

Način primjene

Način primjene zavisi od željenog terapijskog efekta i od stanja pacijenta. Kod većeg broja slučajeva, zadovoljavajući efekat se postiže peroralnom administracijom metamizola. Kada je neophodno postići brz efekat ili kada peroralna administracija nije moguća, preporučuje se intravenski ili intramuskularni način primjene metamizola. Prilikom izbora načina administracije neophodno je uzeti u obzir činjenicu da je parenteralna primjena metamizola povezana sa većim rizikom od pojave anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije.

Tablete treba progutati cijele sa dovoljnom količinom tečnosti (npr. sa punom čašom vode).

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja zavisi od vrste i težine bola/febrilnog stanja. Kod dugotrajne terapije potrebno je redovno praćenje krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na metamizol natrijum ili druge pirazolone i pirazolidine (uključujući i pacijente kod kojih se javila agranulocitoza poslije upotrebe ovih lijekova) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1;
- pacijenti sa dijagnostikovanim sindromom astme indukovane od analgetika ili s preosjetljivošću na analgetike sa pojavom angioedema i urtikarijom, odnosno pacijenti koji reaguju sa bronhospazmom ili drugim oblicima anafilaktoidne reakcije (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) na salicilate, druge nesteroidne antiinflamatorne lijekove (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen) ili druge analgetike (paracetamol);
- oštećena funkcija koštane srži (npr. nakon terapije citostaticima) ili bolesti krvotvornog sistema;
- genetski nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (opasnost od hemolize);
- akutna intermitentna porfirija (opasnost od indukcije napada porfirije);
- posljednji trimestar trudnoće (pogledati dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lijekovi protiv bolova koji sadrže pirazolonski derivat metamizol povezani su sa rijetkim opasnim po život rizikom od šoka i agranulocitoze (pogledati dio 4.8).

Pacijenti koji su imali anafilaktoidne reakcije na metamizol takođe su posebno osjetljivi, jer na isti način mogu reagovati i na druge neopioidne analgetike.

Pacijenti koji su imali anafilaktičku reakciju ili drugu imunološku reakciju (npr. agranulocitozu) takođe su posebno osjetljivi da reagiraju na isti način kao i na druge pirazolone i pirazolidine.

Pacijenti koji su imali anafilaktičku reakciju ili drugu imunološku reakciju na druge pirazolone, pirazolidine i na druge neopioidne analgetike su posebno osjetljivi da reagiraju na isti način kao i na metamizol.

Agranulocitoza

Ako se pojave znaci neutropenije (<1.500 neutrofile/mm³), metamizol mora biti ukinut odmah, te treba kontrolisati krvnu sliku sve dok se ne normalizuje. Pacijente treba savjetovati da odmah prekinu uzimanje metamizola i konsultuju ljekara ako se u toku liječenja pojave znaci i simptomi (visoka temperatura, drhtavica, gušobolja, teškoće pri gutanju), uporna povišena tjelesna temperatura, bolne, upaljene ulceracije u sluznici usta, nosa i grla, kao i upala analnog i genitalnog područja. Liječenje treba odmah prekinuti, a ne čekati rezultate laboratorijskih testova te treba kontrolisati krvnu sliku (uključujući i diferencijalnu krvnu sliku).

Trombocitopenija

Ako se pojave znaci trombocitopenije, kao pojačana tendencija krvarenja i pojava petehija na koži i sluzokoži (pogledati dio 4.8), liječenje treba odmah prekinuti i kontrolisati krvnu sliku (uključujući i diferencijalnu krvnu sliku). Liječenje treba odmah prekinuti, a ne čekati rezultate laboratorijskih testova.

Pancitopenija

Ako se pojave znaci pancitopenije, liječenje treba odmah prekinuti i kontrolisati krvnu sliku sve dok se ne normalizuje (pogledati dio 4.8). Sve pacijente treba savjetovati da odmah konsultuju ljekara ako se u toku liječenja pojave znaci i simptomi koji ukazuju na krvne diskrazije (na primjer, malaksalost, infekcija, uporna povišena tjelesna temperatura, modrice, krvarenje, blijedilo).

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Kod izbora načina primjene metamizola, treba uzeti u obzir da je parenteralna primjena metamizola povezana sa većim rizikom od anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije.

Rizik od teških anafilaktoidnih reakcija na metamizol takođe je značajno povećan kod pacijenata sa:

- dijagnostikovanom sindromom astme indukovane od analgetika ili sa preosjetljivošću na analgetike sa pojavom angioedema i urtikarijom (pogledati dio 4.3),
- bronhijalnom astmom, naročito sa popratnim rinosinuitisom i nosnom polipozom,
- hroničnom urtikarijom,
- preosjetljivošću na boje (npr. tartrazin) ili konzervanse (npr. benzoate),
- nepodnošenjem alkohola. Takvi pacijenti reaguju i na male količine alkohola simptomima kao što su kihanje, suzne oči i crvenilo lica. Takve reakcije mogu ukazivati na ranije nedijagnosticiran analgetički sindrom astme.

Anafilaktički šok uglavnom se javlja kod osjetljivih pacijenata. Zbog toga, posebna pažnja je potrebna kod pacijenata sa astmom ili atopijom.

Prije primjene lijeka, pacijent mora biti temeljno ispitan. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od anafilaktoidne reakcije lijek se može koristiti samo nakon pažljivog razmatranja potencijalnih rizika nasuprot očekivanih koristi. Kada je metamizol dat u takvim slučajevima, ljekar mora pažljivo pratiti pacijenta i biti spreman za hitne slučajeve.

Teške kožne reakcije

Kod liječenja metamizolom prijavljena su teška kožna neželjena djelovanja (engl. severe life-threatening cutaneous adverse reactions, SCAR), uključujući Stivens-Džonsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne.

Pacijente je potrebno informisati o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znaci i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje metamizolom je potrebno odmah prekinuti i ne smije se ponovno početi uzimati ni u jednom trenutku (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje funkcije jetre izazvano lijekovima

Zabilježeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka kod pacijenata liječenih metamizolom sa početkom od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znaci i simptomi uključuju povišene serumske enzime jetre sa ili bez žutice, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijekove (npr. osip na koži, krvne diskrazije, groznica i eozinofilija) ili praćene karakteristikama autoimunog hepatitisa. Većina pacijenata se oporavila prekidom liječenja metamizolom, mada je u pojedinačnim slučajevima zabilježeno napredovanje do akutne insuficijencije jetre koja zahtjeva transplantaciju jetre.

Mehanizam povrede jetre izazvane metamizolom nije jasno razjašnjen, ali podaci ukazuju na imunoalergijski mehanizam.

Pacijente treba uputiti da se jave ljekaru u slučaju pojave simptoma koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre. Kod takvih pacijenata treba prekinuti terapiju metamizolom i procijeniti funkciju jetre.

Metamizol se ne smije ponovo uvoditi kod pacijenata sa epizodom oštećenja funkcije jetre tokom liječenja metamizolom za koji nije utvrđen nijedan drugi uzrok oštećenja funkcije jetre.

Izolovane hipotenzivne reakcije

Metamizol može izazvati hipotenzivne reakcije (pogledati dio 4.8). Takve reakcije mogu biti dozno-zavisne. Češće su kod parenteralne primjene metamizola.

Rizik od takvih reakcija je takođe povećan kod:

- brzog intravenskog injektiranja metamizola,
- pacijenata sa već postojećom hipotenzijom, hipovolemijom ili dehidracijom, nestabilnom cirkulacijom ili početnim cirkulatornim zatajenjem (kao što je kod pacijenata sa infarktom miokarda ili politraume),
- pacijenti sa visokom tjelesnom temperaturom.

Zbog toga, potrebno je pažljivo provjeriti indikacije za primjenu lijeka i praćenje tih pacijenata. Preventivne mjere (npr. cirkulatorna reanimacija) mogu biti potrebne da bi se smanjio rizik od hipotenzivne reakcije.

Kod pacijenata kod kojih pad krvnog pritiska treba izbjegavati po svaku cijenu, kao što su pacijenti sa teškom koronarnom bolešću ili značajne stenoze krvnih sudova koji snabdevaju mozak, metamizol se može koristiti samo uz pažljivo praćenje hemodinamskih parametara.

Ostala upozorenja

Oprez je potreban i kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom srca, kao i kod pacijenata koji u anamnezi imaju ulceracije, krvarenja ili perforaciju u probavnom sistemu.

Kod pacijenata koji uzimaju metamizol kroz duže vrijeme potrebno je kontrolisati krvnu sliku (uključujući i diferencijalnu krvnu sliku) (vidjeti i dio 4.2).

Nakon primjene visokih doza, zbog izlučivanja neškodljivog metabolita - rubazonske kiseline, urin može poprimiti crvenu boju.

Bubrežna ili jetrena insuficijencija

Pogledati dijelove 4.2 i 5.2.

Stariji pacijenti, pacijenti sa narušenim opštim stanjem i pacijenti sa smanjenim kreatininskim klirensom

Pogledati dijelove 4.2 i 5.2.

Analgin tablete sadrže natrijum. Jedna tableta sadrži 1,428 mmola (32,854 mg) natrijuma. O tome treba voditi računa kod pacijenata sa ograničenim unosom natrijuma.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol može indukovati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4. Istovremena primjena metamizola sa bupropionom, efavirencom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzrokovati smanjenje koncentracije ovih lijekova u plazmi sa potencijalnim smanjenjem kliničke efikasnosti. Zbog toga se savjetuje oprez kada se metamizol daje istovremeno; klinički odgovor i/ili nivo lijekova treba pratiti prema potrebi.

Istovremena primjena metamizola sa hlorpromazinom je povezana sa rizikom od ozbiljne hipotermije.

Istovremena primjena metamizola sa metotreksatom može povećati hematološku toksičnost metotreksata, osobito kod starijih pacijenata. Stoga se takva kombinacija treba izbjegavati.

Istovremena primjena metamizola i acetilsalicilne kiseline može smanjiti inhibicijski efekat acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Stoga, potreban je oprez kada se metamizol primjenjuje kod pacijenata koji istovremeno uzimaju niske, kardioprotektivne doze acetilsalicilne kiseline.

Istovremena primjena metamizola i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova može povećati rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, peptičkog ulkusa i perforacije crijeva.

Za klasu lijekova pirazolona poznato je da dovode do pojave interakcija kada se istovremeno primjenjuju sa oralnim antikoagulansima, kaptoprilom, litijumom i triamterenom, kao i da mogu promijeniti efikasnost antihipertenzivnih lijekova i diuretika. Nije poznato u kojoj mjeri metamizol stupa u takve interakcije.

Istovremena primjena metamizola i oralnih antikoagulansa i niskomolekularnih heparina može povećati rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja.

Uticaj na metode ispitivanja

Kod pacijenata liječenih metamizolom uočeni su poremećaji laboratorijskih dijagnostičkih ispitivanja zasnovanim na Trinderovoj reakciji ili reakcijama sličnih Trinderovoj (npr. određivanje nivo kreatinina, triglicerida, HDL-holesterola ili nivo mokraćne kiseline).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni metamizola kod trudnica.

Na temelju objavljenih podataka dobijenih kod trudnica izloženih metamizolu tokom prvog tromjesečja (n = 568) nisu ustanovljeni dokazi za teratogene ili embriotoksične učinke. U odabranim slučajevima može biti prihvatljiva primjena pojedinačne doze metamizola tokom prvog i drugog tromjesečja kada ne postoje druge mogućnosti liječenja. Međutim, u pravilu se primjena metamizola ne preporučuje u prvom i drugom tromjesečju trudnoće. Primjena u trećem tromjesečju povezana je sa fetotoksičnim učinkom (oštećenje funkcije bubrega i konstrikcija duktusa arteriozusa) pa je stoga primjena metamizola kontraindikovana tokom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). U slučaju nehotične primjene metamizola u trećem tromjesečju, potrebno je ultrazvukom i ehokardiografijom kontrolisati amnionsku tečnost i duktus arteriozus.

Metamizol prolazi placentarnu barijeru.

Kod životinja je metamizol indukovao reproduktivnu toksičnost, ali ne teratogenost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Produkti razgradnje metamizola prelaze u majčino mlijeko u značajnim količinama pa se rizik za dojenče ne može isključiti. Stoga se posebno mora izbjegavati ponavljana primjena metamizola u razdoblju dojenja. U slučaju jednokratne primjene metamizola, majkama se savjetuje izdavanje i bacanje izdojenog mlijeka tokom 48 sati od primjene doze.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Metamizol u preporučenim dozama nema uticaja na sposobnost koncentracije i reagovanja. U slučaju primjene visokih doza zbog mogućeg nepovoljnog uticaja, potreban je oprez pri upravljanju vozilima ili mašinama. To posebno važi kada se istovremeno konzumira alkohol.

4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja koja su zabilježena u ispitivanjima metamizola kategorizovana su prema organskim sistemima. Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($> 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: leukopenija.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom, trombocitopenija.

Nepoznato: aplastična anemija, pancitopenija, uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom.

Ove reakcije mogu se javiti čak i kod pacijenata koji su koristili metamizol u prošlosti bez problema. Rizik od agranulocitoze može se povećati ako se metamizol uzima više od sedam dana. Ova reakcija nije dozno-zavisna i može se javiti u bilo kom trenutku u toku tretmana.

Znaci agranulocitoze su: visoka temperatura, drhtavica, gušobolja, teškoće pri gutanju, bolne, upaljene ulceracije u sluznici usta, nosa i grla, kao i upala analnog i genitalnog područja. Kod pacijenata koji primaju antibiotsku terapiju, ovi znaci mogu biti smanjeni. Oticanje limfnih čvorova ili slezine je slabo izraženo ili ne postoji. Sedimentacija eritrocita je ubrzana i granulociti su značajno smanjeni ili potpuno odsutni. Glavno, ali ne uvijek, vrijednosti hemoglobina, eritrocita i trombocita su normalne (pogledati dio 4.4). Ključno za oporavak pacijenta je odmah prekinuti uzimanje metamizola, ne čekajući rezultate laboratorijskih testova ako dođe do neočekivanog pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja, pojavu povišene tjelesne temperature koja ne reaguje na liječenje ili se ponovo pojavljuje, pojavu bolnih lezija na sluznicama, osobito u usnoj i nosnoj šupljini ili u grlu.

Uobičajeni znaci trombocitopenije su pojačana tendencija krvarenje i pojava petehija na koži i sluzokoži.

Kod pancitopenije, liječenje treba odmah prekinuti i pratiti kompletnu krvnu sliku dok se ne vrati u normalu (pogledati dio 4.4).

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije*.

Vrlo rijetko: sindrom astme indukovano od analgetika.

Kod pacijenata sa sindromom astme indukovane od analgetika, reakcije preosjetljivosti se manifestuju u obliku tipičnom napadu astme.

Nepoznato: anafilaktički šok*.

* Takve reakcije mogu se pojaviti naročito nakon parenteralne primjene, mogu biti ozbiljne i opasne po život, a u nekim slučajevima i sa fatalnim ishodom. Ove reakcije mogu se javiti i kod pacijenata koji su koristili metamizol u prošlosti bez komplikacija.

Takve reakcije mogu se pojaviti tokom injektiranja ili neposredno nakon primjene, ali takođe se mogu razviti nakon nekoliko sati. Međutim, one se uglavnom javljaju unutar prvog sata primjene. Blaže reakcije uključuju svrbež, peckanje, crvenilo, osip i oticanje kože i sluznica, dispneja i rijetko gastrointestinalne poteškoće. Takve reakcije mogu napredovati do ozbiljnijih oblika opšte urtikarije, teškog angioedema (uključujući edem grkljana), teškog bronhospazma, srčane aritmije, hipotenzije (ponekad može slijediti i porast krvnog pritiska) i cirkulatorni šok. Zbog toga, pri pojavi kožne reakcije treba odmah prekinuti liječenje metamizolom.

Srčani poremećaji

Nepoznato: Kounisov sindrom.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: tokom primjene metamizola moguća je pojava hipotenzije. Hipotenzivne reakcije tokom ili nakon primjene su vjerovatno farmakološki uzrokovane i bez znakova anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije. Takve reakcije mogu dovesti do kritičnog pada krvnog pritiska. Brza intravenska injekcija metamizola povećava rizik od hipotenzivne reakcije. U slučaju hiperpireksije može se javiti dozno-zavisan kritični pad krvnog pritiska, bez bilo kojih drugih znakova preosjetljivosti.

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Nepoznato: prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnog krvarenja.

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato: Oštećenje funkcije jetre izazvano lijekovima, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene nivoe enzima jetre (pogledati dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: osip kože (fiksni egzantem).

Rijetko: makulopapularni osip.

Vrlo rijetko: Stevens-Džonsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (terapiju treba prekinuti, pogledati dio 4.4).

Nepoznato: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Kod liječenja metamizolom prijavljena su teška kožna neželjena djelovanja, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Vrlo rijetko: akutno oslabljenje bubrežne funkcije, što rijetko dovodi do proteinurije, oligurije ili anurije; razvoj akutne bubrežne insuficijencije, akutni intersticijski nefritis.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prijavljena je crvenkasta obojenost urina, što je bezopasno i rezultat je prisustva niske koncentracije metabolita metamizola - rubazonska kiselina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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 prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/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 lijekova 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. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja:

Nakon akutnog predoziranja zabilježeni su sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i bol u stomaku, narušena funkcija bubrega/akutna bubrežna insuficijencija (u formi intersticijskog nefritisa) i rijetko

simptomi centralnog nervnog sistema (vrtoglavica, pospanost, koma, konvulzije), pad krvnog pritiska, što može dovesti do pojave šoka i tahikardije.

Kod primjene veoma visokih doza, izlučivanje neškodljivog metabolita (rubazonska kiselina) može izazvati crvenkastu obojenost urina.

Terapija predoziranja:

Nema specifičnog antidota za metamizol, terapija je simptomatska. Ako se metamizol neposredno progutao, može se pokušati sa primarnom detoksikacijom (npr. ispiranje želuca) ili smanjivanjem apsorpcije (npr. davanje aktivnog uglja). Glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) može se ukloniti hemodijalizom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme. Zbog sprečavanja ozbiljnih komplikacija, tretman predoziranja zahtijeva opšte i specifične mjere intenzivnog medicinskog nadzora i liječenja.

Hitne mjere pri teškim reakcijama preosjetljivosti (šok):

Pri prvim znacima (kožne reakcije poput urtikarije i crvenila, nemir, glavobolja, znojenje, mučnina) prekinite odmah primjenu lijeka. Stavite iglu u venu ili omogućite venski pristup. Pored uobičajene hitne mjere, oslobodite disajne puteve i administrirajte kiseonik. Ukoliko je potrebno, administrirajte simpatomimetike, fiziološki rastvor i glukokortikoide.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali analgetici i antipiretici, pirazoloni

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): N02BB02

Metamizol natrijum je derivat pirazolona iz grupe neopiodnih analgetika. Pokazuje analgetičko, antipiretičko, antiinflamatorno i spazmolitičko dejstvo.

Efekte metamizol natrijuma su rezultati centralnog i perifernog djelovanja lijeka. Centralno djelovanje je posljedica smanjivanja osjećaja boli u centralnom nervnom sistemu, a takođe i inhibicije ciklooksigenaze mozga. Na periferiji, metamizol natrijum inhibira sintezu prostaglandina koji stimuliraju nociceptore i izazivaju bol. Dokazano je da prostaglandini smanjuju prag iritacije, kao i osjetljivost nociceptora drugim posrednicima, kao što su bradikinin i histamin.

Antipiretičko dejstvo metamizol natrijuma je rezultat njegovog uticaja na centar termoregulacije i povećanog otpuštanja topline tijela.

Antiinflamatorni efekat je prvenstveno zbog inhibicije sinteze prostaglandina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene metamizol se potpuno hidrolizira do farmakološki aktivnog 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Bioraspoloživost MAA je oko 90%, a neznatno je veći nakon oralne primjene nego nakon parenteralne primjene. Istovremeni unos hrane nema relevantan uticaj na kinetiku metamizola.

Klinička efikasnost zasniva se prvenstveno na MAA, te u određenoj mjeri na metabolit 4-aminoantipirina (AA). AUC vrijednosti za AA iznose oko 25% od vrijednosti AUC za MAA. Metaboliti 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-N-formilaminoantipirin (FAA) čini se da su farmakološki djelimično neaktivni. Treba napomenuti da svi metaboliti imaju nelinearnu farmakokinetiku. Klinički značaj ovog fenomena je nepoznat. U kratkotrajnom liječenju, akumulacija metabolita je od malog značaja.

Distribucija

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

Metamizol prolazi kroz placentu.

Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mlijeko.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije metamizola nakon intravenske primjene je oko 14 minuta. Nakon intravenske primjene, oko 96% izlučuje se u urinu i oko 4% u stolici. Nakon pojedinačne doze, 85% od metabolita se izlučuje urinom, $3\% \pm 1\%$ MAA, $6 \pm 3\%$ AA, $26\% \pm 8\%$ AAA i $23\% \pm 4\%$ FAA. Bubrežni klirens nakon jedne doze od 1 g metamizola za MAA je $5 \text{ ml/min} \pm 2 \text{ ml/min}$, $38 \text{ ml/min} \pm 13 \text{ ml/min}$ za AA, $61 \text{ ml/min} \pm 8 \text{ ml/min}$ za AAA i $49 \pm 5 \text{ ml/min}$ za FAA. Odgovarajući poluživoti u plazmi su $2,7 \pm 0,5$ sati za MAA, $3,7 \pm 1,3$ sati za AA, $9,5 \pm 1,5$ sati za AAA i $11,2 \pm 1,5$ sati za FAA.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata, povećava se AUC dva do tri puta. Nakon pojedinačne oralne doze, poluživot MAA i FAA povećan je oko tri puta kod pacijenata sa cirozom jetre, dok se poluživot AA i AAA nije povećao u istoj mjeri. Kod ovih pacijenata treba izbjegavati visoke doze.

Bubrežna insuficijencija

Dostupni podaci pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega pokazali su smanjenu stopu eliminacije nekih metabolita (AAA i FAA). Dakle, visoke doze kod ovih pacijenata treba izbjegavati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Postoje ispitivanja subhronične i hronične toksičnosti izvedena kod nekoliko životinjskih vrsta. Pacovi su dobijali oralno 100 mg/kg do 900 mg/kg metamizola za šest mjeseci. Gomilanje Heinz tijela i retikulocita pronađeni su nakon 13 sedmica primjene metamizola u najvišoj dozi (900 mg/kg).

Kod psa metamizol je administriran u dozama od 30 mg do 600 mg po kg tjelesne težine za šest mjeseci. Dozno-zavisna hemolitička anemija i funkcionalne bolesti bubrega i jetre su zabilježene promjene sa dozom 300 mg po kg tjelesne težine.

Kontradiktorni rezultati dobijeni su u *in vitro* i *in vivo* studijama za ispitivanje genotoksičnosti primjenom istih metoda ispitivanja.

Dugoročna ispitivanja na pacovima nisu pokazala kancerogeni potencijal. Dva od tri dugoročna ispitivanja na pacovima pokazala su povećanu učestalost hepatocelularnog adenoma u visokim dozama.

Ispitivanja embriotoksičnosti na pacovima i zečevima nisu otkrila nikakve dokaze o teratogenim efektima. Međutim embrioletalni efekti pronađeni su kod zečeva nakon dnevne doze od 100 mg/kg, a kod pacova nakon primjene prve doze. Dnevne doze iznad 100 mg po kg tjelesne težine kod pacova dovele su do produženja trudnoće i problema tokom procesa rađanja s povećanom smrtnošću majke i mladunaca.

Testovi plodnosti pokazali su blago smanjenu stopu trudnoće od roditeljske generacije u dozi iznad 250 mg po kilogramu tjelesne težine na dan. Nema uticaja na plodnost u F1 generaciji.

Metaboliti metamizola prolaze u majčino mlijeko. Nema podataka o njegovim efektima na dojenčad.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Povidon;
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 (pet) godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Blister sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 10 tableta (1 blister), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA

ANALGIN, tableta, 10 x 500 mg: 04-07.3-2-5725/23 od 24.04.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

24.04.2024.