

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

REFALGIN

500 mg tableta
metamizol natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg metamizol natrijuma.
Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

REFALGIN tablete su jednolične, okrugle, bijele tablete sa ravnim površinama, facetom i podionom crtom na jednoj strani.

Podiona crta služi samo za lomljenje tablete da bi se olakšalo gutanje, a ne za podjelu tablete na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

REFALGIN je indikovano kod adolescenata od 15 godina i starijih i odraslih kod:

- akutne jake boli nakon povreda ili operacije
- kolika
- bola kod malignih bolesti
- drugih akutnih ili hroničnih jakih bolova, ukoliko nisu indikovane druge terapijske mjere
- visoke temperature koja ne reaguju na druge mjere.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza zavisi od intenziteta bolova ili groznice i individualne osjetljivosti odgovora na REFALGIN. Važno je odabrati najnižu dozu kojom se kontroliše bol i temperatura.

Odrasli

Odrasli i adolescenti od 15 godina i stariji (> 53 kg) mogu uzimati do 1000 mg metamizola kao pojedinačnu dozu, koja se može uzimati do 4 puta dnevno u intervalima od 6-8 sati, što odgovara maksimalnoj dnevnoj dozi od 4000 mg.

Značajni efekat se može očekivati 30 do 60 minuta nakon oralne primjene.

Sljedeća tabela prikazuje preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze, ovisno o težini ili starosti:

Težina		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	starost	tableta	mg	tableta	mg
>53	≥ 15 godina	1-2	500-1000	8	4000

Trajanje primjene

Trajanje primjene određuje se prirodom i težinom stanja. U slučaju duže terapije metamizolom, potrebna je redovna kontrola krvne slike, uključujući diferencijalnu krvnu sliku.

Posebne populacije

Starija populacija, iscrpljeni pacijenti i pacijenti sa smanjenim klirensom kreatinina

Dozu treba smanjiti kod starijih osoba, kod iscrpljenih pacijenata i kod onih sa smanjenim klirensom kreatinina, jer se eliminacija metaboličkih proizvoda metamizola može produžiti.

Oštećenje jetre i bubrega

Kako se stopa eliminacije smanjuje kada je oštećena bubrežna ili jetrena funkcija, treba izbjegavati višestruke visoke doze. Nije potrebno smanjenje doze kada se koristi samo kratko vrijeme. Do danas nije bilo dovoljno iskustva sa dugotrajnom primjenom metamizola kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre i bubrega.

Pedijatrijska populacija

REFALGIN se ne preporučuje djeci mlađoj od 15 godina zbog fiksne količine metamizola od 500 mg koju sadržava jedna tableta.

Način primjene

Oralna primjena.

Tablete se ne smiju žvakati, a uzimaju se sa dovoljno tekućine (npr. čaša vode).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge pirazolone ili pirazolidine (to uključuje i pacijente koji su na primjer razvili agranulocitozu nakon primjene ovih supstanci) ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u poglavlju 6.1.
- Pacijenti sa poznatim analgetičkim astma sindromom ili poznatom netolerancijom na analgetike tipa urtikarija/angioedem, odnosno, pacijenti koji reaguju bronhospazmom ili drugim anafilaktoidnim vrstama reakcije (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) na salicilate, paracetamol ili druge neopioidne analgetike kao što su diklofenak, ibuprofen, indometacin ili naproksen.
- Poremećaji funkcije koštane srži (npr. nakon terapije citostaticima) ili bolesti hematopoetskog sistema.
- Genetski povezan deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (opasnost od hemolize).
- Akutna intermitentna jetrena porfirija (rizik od indukcije napada porfirije).
- Treći trimestar trudnoće (vidjeti poglavlje 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

REFALGIN sadrži derivat pirazolona - metamizol, i nosi sa sobom rijetke, ali po život opasne rizike od pojave šoka i agranulocitoze (vidjeti poglavlje 4.8.).

Pacijenti kod kojih se javi anafilaktoidna reakcija na metamizol su takođe u posebnoj opasnosti od pojave istih reakcija pri upotrebi drugih neopioidnih analgetika.

Pacijenti kod kojih se javi anafilaktička reakcija na metamizol ili druga imunološka reakcija (npr. agranulocitoza) su takođe u opasnosti od pojave istih reakcija pri upotrebi drugih pirazolona i pirazolidina.

Pacijenti kod kojih se javi anafilaktička reakcija ili druga imunološki posredovana reakcija na druge pirazolone i pirazolidine ili neopioidne analgetike, također imaju visok rizik od slične reakcije na metamizol (vidjeti poglavlje 4.3).

Agranulocitoza

Čim se pojavi neutropenija (< 1.500 neutrofila/mm³), liječenje se mora prekinuti i pratiti cjelokupna krvna slika dok se ne normalizuje.

Pacijenti moraju biti svjesni da se nakon pojave sljedećih znakova i simptoma primjena metamizola mora odmah prekinuti i konsultovati ljekara:

- neočekivano pogoršanje opšteg stanja (kao što su groznica, trnci, grlobolja, teškoće pri gutanju),
- nenestajanje ili ponovna pojava groznice kao i bolnih promjena na sluznicama, posebno u ustima, nosu ili grlu, ili u genitalijama ili anusu.

Primjena metamizola se mora odmah prekinuti i izvršiti testiranje krvne slike (uključujući diferencijalnu

krvnu sliku). Prekid terapije se ne smije odgađati dok ne budu dostupni rezultati laboratorijskih ispitivanja.

Trombocitopenija

Ako se jave znakovi trombocitopenije kao što su povećan rizik od krvarenja i petehije na koži i sluzokožama (vidjeti poglavlje 4.8.), primjena metamizola se mora odmah prekinuti i mora se pratiti krvna slika (uključujući diferencijalnu krvnu sliku).

Prekid terapije se ne smije odgađati dok ne budu dostupni rezultati laboratorijskih ispitivanja.

Pancitopenija

Ako se pojave znakovi pancitopenije, liječenje se mora odmah prekinuti i kompletna krvna slika se mora provjeravati do normalizacije (vidjeti poglavlje 4.8). Sve pacijente treba uputiti da se odmah savjetuju sa svojim ljekarom ako se tokom liječenja pojave znakovi i simptomi koji mogu ukazivati na diskraziju krvi (npr. malaksalost, infekcije, uporna groznica, hematomi, krvarenje, blijedilo).

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Rizik od pojave potencijalno teških anafilaktoidnih reakcija na metamizol je jasno povećan kod pacijenata sa:

- analgetičkim astma sindromom ili netolerancijom na analgetike tipa urtikarija/angioedem (vidjeti poglavlje 4.3.)
- bronhijalnom astmom, posebno sa pratećim rinosinusitisom i polipima u nosu
- hroničnom urtikarijom
- intolerancijom na boje (npr. tartrazine) i konzervanse (npr. benzoate)
- alkoholnom intolerancijom. Takvi pacijenti reaguju čak i na male količine alkoholnih pića simptomima kao što su kihanje, lakrimacija i jako crvenilo lica. Takva intolerancija alkohola može ukazivati na prethodno nedijagnostifikovan analgetički astma sindrom (vidjeti poglavlje 4.3.).

Anafilaktički šok se uglavnom može javiti kod osjetljivih pacijenata. Posebnu pažnju treba posvetiti primjeni kod pacijenata sa astmom ili atopijom.

Prije primjene metamizola, pacijente treba ispitati. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od anafilaktoidnih reakcija, metamizol treba primjenjivati samo poslije pažljive procjene mogućih rizika u odnosu na očekivanu korist. Ako se metamizol primjenjuje u takvim slučajevima, pacijente treba pažljivo pratiti uz obezbijedene mjere za urgentnu pomoć.

Teške reakcije na koži

Zabilježene su po život opasne ili fatalne reakcije na koži kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) poslije primjene metamizola.

Pacijente treba informisati o ovim znacima i simptomima i pažljivo ih treba pratiti zbog reakcija na koži.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, metamizol treba odmah prekinuti i ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti (vidjeti poglavlje 4.3).

Izolovane hipotenzivne reakcije

Metamizol može uzrokovati reakcije hipotenzije (vidjeti poglavlje 4.8). Ove reakcije mogu biti dozna zavisne. Vjerovatnije je da će se desiti kod parenteralne nego kod enteralne primjene metamizola. Rizik od takvih reakcija je takođe povećan u slučaju:

- pacijenata sa, na primjer, već postojećom hipotenzijom, hipovolemijom ili dehidratacijom, nestabilnom cirkulacijom ili početkom cirkulatornog šoka (kao što je kod pacijenata sa infarktom miokarda ili politraumom)
- pacijenata sa visokom temperaturom.

Stoga se kod ovih pacijenata indikacija mora pažljivo utvrditi i poduzeti pažljivo praćenje. Preventivne mjere (npr. stabilizacija cirkulacije) mogu biti potrebne kako bi se smanjio rizik od hipotenzivnih reakcija.

Metamizol se može koristiti samo uz pažljivo praćenje hemodinamičkih parametara kod pacijenata kod kojih je potrebno spriječiti pad krvnog pritiska po svaku cijenu, kao npr. kod teških koronarnih srčanih

bolesti ili relevantne stenoze moždanih krvnih sudova.

Oštećenje jetre izazvano lijekovima

Prijavljeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka kod pacijenata liječenih metamizolom s početkom od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znakovi i simptomi uključuju povišene vrijednosti jetrenih enzima u serumu sa ili bez žutice, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijekove (npr. kožni osip, krvne diskrazije, groznica i eozinofilija) ili praćene karakteristikama autoimunog hepatitisa. Većina pacijenata se oporavila nakon prekida liječenja metamizolom; ipak, u izolovanim slučajevima prijavljena je progresija do akutne insuficijencije jetre koja je zahtijevala transplantaciju jetre.

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

Pacijente treba uputiti da se jave svom ljekaru u slučaju da se pojave simptomi koji upućuju na ozljedu jetre. Kod takvih pacijenata treba prekinuti primjenu metamizola i procijeniti funkciju jetre.

Metamizol se ne smije ponovo uvoditi pacijentima s epizodom oštećenja jetre tokom liječenja metamizolom za koje nije utvrđen drugi uzrok oštećenja jetre.

Kod pacijenata sa poremećajem bubrežne i jetrene funkcije, metamizol treba primjenjivati samo poslije pažljive procjene rizika i koristi i odgovarajućih mjera predostrožnosti (vidjeti poglavlje 4.2.).

Uticaj na laboratorijske testove

Tokom liječenja metamizolom, zabilježena je interakcija sa laboratorijskim ispitivanjima zasnovanim na Trinder-ovim ili reakcijama sličnim Trinder-ovim (kao što je određivanje kreatinina, triglicerida, HDL-holesterola ili serumske koncentracije mokraćne kiseline).

Pomoćne supstance

REFALGIN tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička indukcija enzima metabolizma:

Metamizol može inducirati enzime metabolizma uključujući CYP2B6 i CYP3A4.

Istovremena primjena metamizola s bupropionom, efavirencom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može uzrokovati smanjenje koncentracije ovih aktivnih supstanci u plazmi uz potencijalno smanjenje kliničke efikasnosti. Zbog toga se savjetuje oprez kada se metamizol primjenjuje istovremeno; klinički odgovor i/ili nivo aktivne supstance treba pratiti prema potrebi.

Istovremena primjena metamizola sa hlorpromazinom može dovesti do ozbiljne hipotermije.

Primjena metamizola sa metotreksatom može povećati hemotoksičnost metotreksata, posebno kod starijih pacijenata. Zbog toga bi ovu kombinaciju trebalo izbjegavati.

Tokom istovremene primjene, metamizol može smanjiti anti-trombocitnu aktivnost niskih doza acetilsalicilne kiseline. Zbog toga se metamizol treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata koji uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline radi zaštite srca.

Metamizol može sniziti nivo bupropiona u krvi. Zbog toga se savjetuje oprez kada se metamizol i bupropion primjenjuju istovremeno.

Poznato je da grupa supstanci pirazolona potencijalno ulazi u interakciju sa oralnim antikoagulansima, kaptoprilom, litijumom i triamterenom i može promijeniti efikasnost antihipertenzivnih sredstava i diuretika. Nije poznato u kojoj mjeri metamizol stupa u takve interakcije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni metamizola kod trudnica.

Na osnovu objavljenih podataka kod trudnica koje su bile izložene metamizolu tokom prvog trimestra (n=568), nisu utvrđeni dokazi za teratogene ili embriotoksične efekte. U odabranim slučajevima, jedna doza metamizola tokom prvog i drugog trimestra može biti prihvatljiva kada ne postoje druge mogućnosti liječenja. Međutim, generalno se primjena metamizola tokom prvog i drugog trimestra ne preporučuje. Primjena tokom trećeg trimestra povezana je sa fetotoksičnošću (oštećenje bubrega i suženje ductus arteriosus) pa je zbog toga primjena metamizola kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3). U slučaju nenamjerne primjene metamizola tokom trećeg trimestra, amnionska tekućina i ductus arteriosus trebaju se kontrolisati ultrazvukom i ehokardiografijom.

Metamizol prelazi placentarnu barijeru.

Kod životinja je metamizol izazvao reproduktivnu toksičnost, ali ne i teratogenost (vidjeti poglavlje 5.3)

Dojenje

Metaboliti metamizola prelaze u mlijeko dojilja u znatnim količinama i ne može se isključiti rizik za bebu. Naročito se mora izbjegavati višekratna primjena metamizola tokom dojenja. U slučaju pojedinačne primjene metamizola, majkama se savjetuje da sakupljaju i bace majčino mlijeko tokom 48 sati nakon doze.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

U okviru preporučenog raspona doza, nije poznat poremećaj sposobnosti koncentracije i reakcije. Međutim, opreznosti radi, barem kod većih doza, treba imati u vidu mogućnost nepovoljnog uticaja i pacijenti ne bi trebali da koriste mašine, upravljaju vozilima ili se bave drugim opasnim aktivnostima. Ovo se posebno odnosi na kombinaciju sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeće kategorije se upotrebljavaju prilikom procjenjivanja učestalosti neželjenih dejstava:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Glavna neželjena dejstva metamizola proizilaze iz reakcija preosjetljivosti. Najznačajniji su šok i agranulocitoza. Te se reakcije javljaju rijetko ili vrlo rijetko, ali su opasne po život i mogu se isto tako javiti i ako se metamizol ranije primjenjivao bez komplikacija.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: leukopenija.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom ili trombocitopenija.

Nepoznato: aplastična anemija, pancitopenija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Ove se reakcije mogu javiti čak i ako je prethodna primjena metamizola bila bez komplikacija.

Postoje dokazi da se rizik od agranulocitoze povećava ako se metamizol primjenjuje duže od jedne sedmice. Ova reakcija ne ovisi o dozi i može se pojaviti bilo kad tokom liječenja. Karakterizuje je visoka temperatura, drhtavica, grlobolja, teškoće pri gutanju, kao i upala u predjelu usta, nosa, grla i genitalne ili analne regije. Međutim, kod pacijenata koji primaju antibiotike, ovi znakovi mogu biti minimalni. Oticanje limfnih čvorova ili slezene je malo ili ga nema. Brzina sedimentacije eritrocita (ESR) je značajno ubrzana, granulociti su znatno smanjeni ili potpuno odsutni. Uglavnom, ali ne uvijek, vrijednosti hemoglobina, eritrocita i trombocita su normalne (vidjeti poglavlje 4.4).

Trenutni prekid liječenja je od suštinske važnosti za oporavak. Zbog toga se preporučuje da se metamizol odmah prekine, bez čekanja na rezultate laboratorijsko-dijagnostičkih ispitivanja, ako se dogodi neočekivano pogoršanje opšteg stanja, uporna groznica ili pojava nove, ili ako se pojave bolne promjene na sluznici (uglavnom u ustima, nosu i regiji grla).

Tipični znakovi trombocitopenije uključuju povećanu sklonost krvarenju i petehije na koži i sluznicama. Ako se pojavi pancitopenija, liječenje se mora odmah prekinuti i kompletna krvna slika se mora pratiti do normalizacije (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije.*

Vrlo rijetko: analgetički-izazvan astma sindrom.

Kod pacijenata sa analgetičkim astma sindromom, intolerancija uobičajeno ima oblik napada astme.

Nepoznato: anafilaktički šok*.

*Ove se reakcije uglavnom javljaju tokom parenteralne primjene metamizola i mogu biti teške i opasne po život, u nekim slučajevima čak i fatalne. Mogu se javiti i ako se ranije metamizol tolerisao bez komplikacija.

Ove reakcije na lijek se mogu javiti tokom injektiranja, odmah nakon primjene, ili se mogu razviti poslije nekoliko sati, međutim, u većini slučajeva se javljaju tokom prvog sata nakon primjene.

Lakše reakcije se tipično manifestuju na koži i sluzokoži (kao što su svrbež, peckanje, crvenilo, urtikarija, otok), dispneja i mnogo rjeđe gastrointestinalni problemi (kao mučnina, dispepsija, povraćanje). Ove lakše reakcije mogu preći u teže oblike sa generalizovanom urtikarijom, teškim angioedemom (uključujući laringealni edem), ozbiljnim bronhospazmom, srčanim aritmijama, padom krvnog pritiska (ponekad sa prethodnim povećanjem krvnog pritiska) i cirkulatornim šokom. Kod pacijenata sa analgetičkim astma sindromom, intolerancija uobičajeno ima oblik napada astme.

Na prve znakove šoka, kao što su hladan znoj, vrtoglavica, nesvjestica, promjene boje kože, osjećaj nelagode oko srca, treba započeti potrebne hitne mjere. Zbog toga, ako se pojave reakcije na koži, metamizol se mora odmah prekinuti.

Srčani poremećaji

Nepoznato: Kounis sindrom.

Vaskularni poremećaji

Manje često: hipotenzivne reakcije za vrijeme ili nakon primjene, koje mogu biti farmakološkog porijekla, a nisu praćene drugim znakovima anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije. Takve reakcije mogu dovesti do snažnog pada krvnog pritiska.

Ovisno o dozi, može doći i do kritičkog pada krvnog pritiska u slučaju hiperpireksije bez daljnjih znakova preosjetljivosti.

Gastrointestinalni poremećaji

Nepoznato: gastrointestinalno krvarenje.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: oštećenje jetre izazvano lijekovima uključujući akutni hepatitis, žuticu, povećane enzime jetre (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: fiksni egzantem izazvan lijekovima

Rijetko: osip (makulopapulozni egzantem).

Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza**

Nepoznato: reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**.

** Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), povezane sa terapijom metamizolom (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Vrlo rijetko: akutno pogoršanje bubrežne funkcije, koje veoma rijetko može napredovati do proteinurije, oligurije ili anurije ili akutne bubrežne insuficijencije; akutni intersticijalni nefritis.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prijavljena je crvena obojenost urina. To se može pripisati rubazonskoj kiselini, bezopasnom metabolitu metamizola, koji postoji u maloj koncentraciji.

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 bezbjedonosnom 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod akutnog predoziranja primijećeni su mučnina, povraćanje, bolovi u stomaku, oštećenje bubrega/akutno zatajenje bubrega (npr. u obliku intersticijskog nefritisa) i znatno rjeđe simptomi centralnog nervnog sistema (vrtoglavica, pospanost, koma, konvulzije) i pad krvnog pritiska koji može da napreduje do šoka i tahikardije.

Poslije veoma visokih doza, eliminacija rubazonske kiseline može izazvati crvenu obojenost urina.

Terapijske mjere

Nije poznat specifičan antidot za metamizol. Ukoliko je metamizol uzet nedavno, može se pokušati ograničavanje apsorpcije u tijelu mjerama primarne detoksikacije (npr. ispiranje želuca) ili mjerama za smanjenje apsorpcije (npr. aktivni uglj). Glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) se može eliminisati hemodijalizom, hemofiltracijom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme.

Liječenje intoksikacije kao i prevencija teških komplikacija mogu zahtijevati opšte i posebno intenzivno medicinsko praćenje i tretman.

Hitne mjere u slučaju pojave teških hipersenzitivnih reakcija (šok)

Metamizol treba prekinuti pri pojavi prvih znakova preosjetljivosti (npr. kožne reakcije kao što su urtikarija i crvenilo, nemir, glavobolja, napadi znojenja, mučnina). Treba uspostaviti venski pristup. Osim uobičajenih hitnih mjera poput položaja Trendelenburg, oslobađanje disajnih puteva pacijenta i primjena kisika, možda će biti potrebna i primjena simpatomimetika, ekspandera volumena ili glukokortikoida.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

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

ATC kod: N02BB02

Metamizol je derivat pirazolona i posjeduje analgetičko, antipiretičko i spazmolitičko dejstvo.

Mehanizam djelovanja nije u potpunosti objašnjen. Rezultati nekih ispitivanja su pokazali da metamizol i glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) imaju i centralni i periferni mehanizam djelovanja.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i biotransformacija

Metamizol se poslije oralne primjene kompletno hidrolizuje u farmakološki aktivni metabolit 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Bioraspoloživost MAA iznosi oko 90% i značajno je viša nakon oralne primjene nego nakon parenteralne primjene. Istovremeno uzimanje hrane nema značajan efekat na kinetiku metamizola.

Klinička efikasnost je zasnovana uglavnom na MAA, ali također u nekom stepenu i na metabolitu 4-aminoantipirin (AA). Vrijednosti AUC za AA iznose 25% od vrijednosti AUC za MAA.

Metaboliti 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-N-formilaminoantipirin (FAA) su naizgled farmakološki inaktivni.

Potrebno je istaknuti da svi metaboliti imaju nelinearnu farmakokinetiku. Klinički značaj ovog fenomena je nepoznat. U kratkoročnom liječenju akumulacija metabolita je od neznatnog značaja.

Distribucija

Metamizol prelazi placentarnu barijeru. Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mlijeko.

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

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, plazmatski poluživot metamizola iznosi oko 14 minuta. Nakon intravenske primjene oko 96% radioaktivne doze se izlučuje u urin i oko 6% u stolici. Nakon pojedinačne oralne doze, identifikovano je 85% metabolita eliminiranim urinom. Od ovoga je 3±1% MAA, 6±3% AA, 26±8% AAA i 23±4% FAA. Renalni klirens nakon pojedinačne oralne doze 1 g metamizola za MAA iznosio je 5±2 ml/min, 38±13 ml/min za AA, 61±8 ml/min za AAA i 49±5 ml/min za FAA. Pridruženo poluvrijeme eliminacije je 2,7±0,5 sati za MAA, 3,7±1,3 sati za AA, 9,5±1,5 sati za AAA i 11,2±1,5 sati za FAA.

Posebne populacije

Stariji

U liječenju starijih pacijenata, vrijednost AUC se povećava od 2 do 3 puta.

Nakon pojedinačne oralne primjene kod pacijenata sa cirozom jetre, poluživot MAA i FAA se povećava 3 puta, dok poluživot AA i AAA ne raste u istom omjeru. Kod ovih pacijenata treba izbjegavati visoke doze.

Oštećenje bubrega

Dostupni podaci kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega pokazuju smanjen stepen eliminacije nekih metabolita (AAA i FAA). Zato treba izbjegavati visoke doze kod ovih pacijenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Postoje istraživanja subhronične i hronične toksičnosti na različitim vrstama životinja. Pacovi su 6 mjeseci oralno primali 100 do 900 mg metamizola po kg tjelesne mase. Pri najvišoj dozi (900 mg po kg tjelesne mase), poslije 13 sedmica došlo je do porasta retikulocita i Heinz-ovih tijela.

Psi su u 6 mjeseci primali metamizol u dozama od 30 do 600 mg po kg tjelesne mase. Pri dozama od 300 mg po kilogramu tjelesne mase i višim, javila se hemolitička anemija i funkcionalne promjene bubrega i jetre, ovisno o dozi.

Postoje suprotstavljeni rezultati za metamizol u *in vitro* i *in vivo* studijama mutagenosti, proučavane u istim test sistemima.

U dugoročnim studijama na pacovima nije bilo dokaza potencijala za nastanak tumora. U dvije od tri dugoročne studije na miševima sa visokim dozama, primijećen je povećani broj adenoma jetre.

Studije embriotoksičnosti na pacovima i zečevima pokazale su da nema dokaza teratogenih efekata. Kod zečeva su primijećeni embrioletalni efekti pri dnevnoj dozi majke od 100 mg po kg tjelesne mase koja nije toksična za majku. Kod pacova su se javili embrioletalni efekti pri prvoj toksičnoj dozi za majku. Dnevne doze iznad 100 mg po kg tjelesne mase kod pacova dovele su do produženja gestacije i do prepreka prilikom porođaja sa povećanim mortalitetom majke i mladunaca.

Testovi plodnosti su pokazali blago smanjenje stope gestacije roditeljske generacije u dozi iznad 250 mg po kg tjelesne mase na dan. Plodnost F1 generacije nije promijenjena.

Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mlijeko. Nema informacija o njegovim efektima na novorođenče.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

natrijum-škroboglikolat;
povidon;
mješavina laktoza, monohidrat i celuloza, prašak (75:25);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
natrijum-laurilsulfat;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Kutija sa 10 tableta od 500 mg u blister-pakovanju.

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

Neupotrijebljen lijek ili ostaci lijeka se odlažu u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Replek AD Skopje,
Kozle 188, Skopje
Republika Severna Makedonija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Replek Farm DOOEL Skopje
Kozle 188, Skopje
Republika Severna Makedonija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

REPLEK D.O.O.

ul. Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo Centar, Kanton Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

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

Refalgin, 500 mg, tableta: 04-07.3-2-5178/24, od 14.11.2024.godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 05.08.2025.