

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ALKAGIN 2,5 g/5 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 2,5 g metamizolnatrij hidrata.

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,5 g metamizolnatrij hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna ampula (5 ml) sadrži 7,14 mmol (164,237 mg) natrija, te natrijevog metabisulfita.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, slabo žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Alkagin je indiciran u odraslih i djece starije od 15 godina za:

- kratkotrajno liječenje jake boli različitog podrijetla:
 - posttraumatska i postoperativna bol;
 - bol pri malignim bolestima;
 - abdominalni bolovi (na primjer bubrežne i žučne kolike);
 - bol kod drugih akutnih i kroničnih stanja ako su druge terapijske mjere neučinkovite ili kontraindicirane;
- snižavanje povišene tjelesne temperature kada ostale terapijske mjere ne pomažu.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje prema intenzitetu boli ili vrućice i individualnom odgovoru na Alkagin. Nužno je izabrati najnižu dozu kojom se kontroliraju bol i vrućica.

Odrasli i adolescenti u dobi od 15 godina ili stariji (> 53 kg) mogu uzimati do 1 000 mg kao jednu dozu.

Ovisno o maksimalnoj dnevnoj dozi, pojedinačna doza može se uzimati do 4 puta na dan u razmacima od 6 do 8 sati.

Jasan učinak može se očekivati 30 minuta nakon parenteralne primjene.

Kako bi se minimizirao rizik od hipotenzivne reakcije, intravensku injekciju mora se davati vrlo polako.

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

Tjelesna težina		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	dob	ml	mg	ml	mg
> 53	≥ 15 godina	1,0 – 2,0*	500 – 1 000*	4,0 – 8,0*	2 000 – 4 000*

* Ako je potrebno, jednokratna se doza može povećati na 5 ml (što odgovara 2500 mg metamizola), a dnevna doza na 10 ml (što odgovara 5 000 mg metamizola).

Posebne populacije

Starije osobe, bolesnici lošeg općeg zdravlja i bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina

Dozu treba smanjiti u starijih osoba, bolesnika lošeg općeg zdravlja i onih sa smanjenim klirensom kreatinina jer eliminacija produkata metabolizma metamizola može biti produljena.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da se kod oštećene funkcije bubrega ili jetre brzina eliminacije smanjuje, potrebno je izbjegavati višestruke visoke doze. Smanjenje doze nije potrebno kada se lijek primjenjuje samo kraće vrijeme. Dosad nije zabilježeno dovoljno iskustva s dugoročnom primjenom metamizola u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o vrsti i jačini boli (ili febrilnog stanja). Lijek je namijenjen za kratkotrajno liječenje. U kliničkim ispitivanjima formulacije metamizola za parenteralnu primjenu bile su primjenjivane u vremenskom razdoblju do 48 sati. Produljeno liječenje metamizolom zahtijeva redovitu kontrolu krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu (kao intravenska injekcija ili putem intravenske infuzije).

Put i način primjene ovisi o željenom terapijskom učinku i stanju bolesnika. U većini slučajeva zadovoljavajući učinak postiže se primjenom farmaceutskog oblika za oralnu primjenu. Ako je potrebno postići brži učinak ili ako oralna primjena nije moguća, preporučuje se intramuskularna ili intravenska primjena.

Pojedinačna doza metamizola od 1-2,5 g može se razrijediti sa 100-250 ml infuzijske otopine i primijeniti kao kratkotrajna intravenska infuzija, u trajanju od 15 do 30 minuta.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Zbog moguće inkompatibilnosti Alkagin otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati s drugim lijekovima ili otopinama za infuziju osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Mjere opreza tijekom davanja injekcije/infuzije

Kada se donosi odluka o putu i načinu primjene valja imati u vidu da je parenteralna primjena povezana s većim rizikom od pojave anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija, te hipotenzivnih reakcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Zbog opasnosti od hipotenzivne reakcije, pri parenteralnoj primjeni lijeka bolesnik treba biti u ležećem položaju. Vitalne parametre (frekvencija srca, disanje, krvni tlak) treba pažljivo nadzirati.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzivne reakcije te osiguralo da se injekcija može prekinuti na prve znakove i simptome anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, injekcija se mora sporo primjenjivati, na primjer, kod intravenske primjene ne brže od 1 ml (ekvivalent dozi od 500 mg metamizolnatrij hidrata) u minuti. Treba biti osigurana oprema za hitno liječenje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (metamizol) ili druge pirazolone (npr. fenazon, propifenazon) ili pirazolidine (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Agranulocitoza u povijesti bolesti koja je bila uzrokovana metamizolom ili drugim pirazonima ili pirazolidinima.
- Analgetička astma ili reakcija preosjetljivosti tipa urtikarije/angioedema uzrokovana analgeticima, odnosno ako bolesnik reagira bronhospazmom ili drugim anafilaktoidnim reakcijama (npr. urtikarijom, rinitisom, angioedemom) na salicilate, paracetamol ili druge nenarkotičke analgetike (npr. diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen).
- Oštećenje funkcije koštane srži (npr. nakon terapije citostaticima) ili bolesti hematopoetskog sustava.
- Akutna intermitentna hepatička porfirija (opasnost od indukcije napadaja porfirije).
- Urođeni deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (opasnost od hemolize).
- Treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza, trombocitopenija

Agranulocitoza je vrlo rijetka, ozbiljna, ponekad životno ugrožavajuća nuspojava primjene metamizola (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave klinički znakovi agranulocitoze ili trombocitopenije primjena metamizola mora se odmah prekinuti te je potrebno kontrolirati krvnu sliku (uključujući diferencijalnu krvnu sliku) i po potrebi poduzeti odgovarajuće mjere liječenja do normalizacije laboratorijskih nalaza. Prekid primjene metamizola ne smije se odgoditi zbog čekanja laboratorijskih nalaza.

Postoje indicije da je rizik od pojave agranulocitoze povećan ako se metamizol primjenjuje dulje od tjedan dana. Ta reakcija je imunološki posredovana, nije ovisna o dozi i može se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Očituje se visokom tjelesnom temperaturom, zimicom, grloboljom, otežanim gutanjem, upalnim promjenama u usnoj i nosnoj šupljini, upalom grla te upalnim promjenama u genitalnom i analnom području. Navedeni znakovi mogu biti minimalno izraženi u bolesnika koji se istodobno liječe antibioticima. Povećanje limfnih čvorova ili slezene je odsutno ili slabo izraženo. Sedimentacija eritrocita je izrazito ubrzana; broj granulocita je značajno smanjen ili su isti potpuno odsutni. Općenito, ali ne i uvijek, broj eritrocita, trombocita te razine hemoglobina su u rasponu normalnih vrijednosti. Ključno za oporavak bolesnika je odmah prekinuti primjenu metamizola. Stoga, strogo se preporučuje obustaviti primjenu lijeka na prve znakove neočekivanog pogoršanja općeg zdravstvenog stanja, pojavu vrućice koja ne reagira na liječenje ili se opetovano pojavljuje, pojavu bolnih lezija na sluznicama, osobito u usnoj i nosnoj šupljini ili u grlu.

Pancitopenija, aplastična anemija

Ako se pojave simptomi pancitopenije ili aplastične anemije, liječenje metamizolom mora se odmah prekinuti te je potrebno redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku do normalizacije laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.8). Bolesnici se moraju upozoriti da zatraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na poremećaj krvi kao što su: astenija, infekcije, perzistirajuća vrućica, pojava modrica, krvarenje, bljedilo.

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Kod izbora načina primjene metamizola, valja uzeti u obzir da je rizik od pojave anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije veći pri parenteralnoj primjeni metamizola.

Osobito visoki rizik od moguće pojave teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija postoji u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- analgetička astma ili reakcija preosjetljivosti tipa urtikarije/angioedema uzrokovane pirazonima, pirazolidinima ili drugim nenarkotičkim analgeticima (vidjeti dio 4.3);
- bronhalna astma, osobito kad je udružena s rinosinusitisom i nazalnim polipima;
- kronična urtikarija;
- preosjetljivost na bojila (npr. tartrazina) ili konzervansa (npr. benzoata);

- nepodnošenje alkohola. Već po uzimanju malih količina alkohola ovi bolesnici reagiraju suženjem, kihanjem i jakim crvenilom lica. Nepodnošenje alkohola može ukazivati na ranije nedijagnosticiran sindrom analgetičke astme.

Prije propisivanja lijeka valja uzeti detaljnu anamnezu. U bolesnika u kojih je rizik od pojave anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije osobito visok, a u kojih uporaba lijeka nije kontraindicirana, lijek valja dati samo nakon pažljive procjene omjera terapijske koristi i mogućeg rizika od pojave takve reakcije. Ako se metamizol ipak mora primijeniti, ti se bolesnici moraju pažljivo nadzirati, što uključuje i osiguranu opremu za hitno liječenje.

Anafilaktički šok se uglavnom pojavljuje u bolesnika osjetljivih na takve reakcije, kao što su na primjer bolesnici koji boluju od astme ili bolesnici s atopijom u anamnezi. Stoga je potreban poseban oprez pri primjeni lijeka u takvih bolesnika.

Teške kožne reakcije

Kod liječenja metamizolom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe life-threatening cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov 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.

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

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje metamizolom je potrebno odmah prekinuti i ne smije se ponovo početi uzimati ni u kojem trenutku (vidjeti dio 4.3).

Izolirane hipotenzivne reakcije

Primjena metamizola može uzrokovati izolirane hipotenzivne reakcije koje nisu praćene drugim znakovima i simptomima anafilaktoidnih ili anafilaktičkih reakcija (vidjeti dio 4.8). Takve se reakcije mogu pojaviti za vrijeme ili nakon primjene lijeka te mogu biti ovisne o dozi i dovesti do značajnog pada krvnog tlaka. Češće se javljaju nakon parenteralne primjene metamizola.

Rizik od pojave hipotenzivnih reakcija je veći:

- u slučaju parenteralne primjene kada se intravenska injekcija daje prebrzo;
- ako bolesnik već ima hipotenziju, hipovolemiju, dehidraciju, nestabilnu cirkulaciju ili početno zatajenje cirkulacije (npr. u bolesnika sa srčanim infarktom ili politraumom);
- u bolesnika s izrazito povišenom tjelesnom temperaturom.

U tih bolesnika treba vrlo pažljivo procijeniti omjer terapijske koristi i mogućeg rizika, te u slučaju primjene lijeka provoditi medicinski nadzor. Kako bi se smanjio rizik od hipotenzivne reakcije mogu biti potrebne preventivne mjere (npr. stabiliziranje cirkulacije).

U bolesnika u kojih se snižavanje krvnog tlaka apsolutno mora izbjegavati, kao što su npr. bolesnici s teškom koronarnom bolesti ili sa značajnom stenozom krvnih žila koje opskrbljuju mozak, metamizol se može dati samo uz strogi nadzor hemodinamičkih parametara.

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Zabilježeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka u bolesnika liječenih metamizolom, s nastupom bolesti od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćaju povišene jetrene enzime u serumu sa žuticom ili bez nje, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, vrućica i eozinofilija) ili popraćene obilježjima autoimunog hepatitisa. Većina se bolesnika oporavila po prekidu liječenja metamizolom; unatoč tome, u izoliranim slučajevima zabilježeno je napredovanje do akutnog zatajenja jetre, zbog čega je bila potrebna transplantacija jetre.

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

Bolesnike treba uputiti da se obrate svojem liječniku u slučaju pojave simptoma koji upozoravaju na oštećenje jetre. U takvih bolesnika treba prekinuti primjenu metamizola i procijeniti funkciju jetre.

Metamizol se ne smije ponovno uvoditi u bolesnika s epizodom oštećenja jetre tijekom liječenja metamizolom za koju nije utvrđen nijedan drugi uzrok oštećenja jetre.

Ostala upozorenja i mjere opreza

Stariji bolesnici i bolesnici lošeg općeg stanja

U starijih bolesnika i bolesnika lošeg općeg stanja izlučivanje metabolita metamizola može biti usporeno. Stoga, potreban je oprez pri primjeni lijeka u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre imaju usporenu eliminaciju metabolita metamizola. Stoga, potreban je oprez pri primjeni lijeka u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oprez je potreban i u bolesnika s oslabljenom funkcijom srca, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju ulceracije, krvarenja ili perforaciju u probavnom sustavu.

U bolesnika koji uzimaju metamizol kroz dulje vrijeme potrebno je kontrolirati 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.

Ovaj lijek sadrži natrij. Jedna ampula Alkagin otopine za injekciju/infuziju sadrži 7,14 mmol (ili 164,237 mg) natrija, što odgovara 8,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Ovaj lijek sadrži natrijev metabisulfit. Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol može inducirati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4.

Istodobna primjena metamizola s bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzročiti smanjenje koncentracije tih lijekova u plazmi te potencijalno smanjiti njihovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima i niskomolekularnim heparinima može povećati opasnost od gastrointestinalnog krvarenja.

Istodobna primjena s nesteroidnim protuupalnim lijekovima povećava opasnost od gastrointestinalnog krvarenja, peptičkog ulkusa i perforacije crijeva.

Istodobna primjena s metotreksatom može povećati hematološku toksičnost metotreksata, osobito u starijih bolesnika. Stoga se takva kombinacija treba izbjegavati.

Pri istodobnoj primjeni metamizola i klorpromazina može nastupiti snažna hipotermija.

Istodobna primjena metamizola i acetilsalicilatne kiseline može smanjiti inhibicijski učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Stoga, potreban je oprez kada se metamizol primjenjuje u bolesnika koji istodobno uzimaju niske, kardioprotektivne doze acetilsalicilatne kiseline.

Poznato je da pirazoloni, kao klasa lijekova, mogu stupiti u interakciju s kaptoprilom i litijem kao i to da mogu promijeniti učinkovitost antihipertenzivnih lijekova i diuretika. Nije poznato u kojoj mjeri metamizol stupa u takve interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni metamizola u trudnica.

Na temelju objavljenih podataka dobivenih u trudnica izloženih metamizolu tijekom prvog tromjesečja (n = 568) nisu ustanovljeni dokazi za teratogene ili embriotoksične učinke. U odabranim slučajevima može biti prihvatljiva primjena pojedinačne doze metamizola tijekom 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 s fetotoksičnim učinkom (oštećenje funkcije bubrega i konstrikcija duktusa arteriozusa) pa je stoga primjena metamizola kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). U slučaju nehotične primjene metamizola u trećem tromjesečju, potrebno je ultrazvukom i ehokardiografijom kontrolirati amnijsku tekućinu i duktus arteriozus.

Metamizol prolazi placentarnu barijeru.

U životinja je metamizol inducirao 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 posebice mora izbjegavati ponavljana primjena metamizola u razdoblju dojenja. U slučaju jednokratne primjene metamizola, majkama se savjetuje izdavanje i bacanje izdojenog mlijeka tijekom 48 sati od primjene doze.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju metamizola na plodnost u ljudi. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su učinke čija relevantnost za ljude nije poznata (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Unutar preporučenog terapijskog raspona doze, nije poznato da metamizol utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je uzeti u obzir da lijek može utjecati na te sposobnosti ako se primjenjuje u većim dozama, a osobito ako se istodobno konzumira i alkohol.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najvažnije nuspojave povezane s primjenom metamizola odnose se na reakcije preosjetljivosti. Te reakcije nisu česte, ali mogu biti opasne po život, kao na primjer anafilaktički šok ili agranulocitoza. Mogu se pojaviti čak i u bolesnika koji su ranije uzimali metamizol bez ikakvih komplikacija.

Kod liječenja metamizolom prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U tablici niže nuspojave su razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće kategorije: vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$; vrlo rijetko $< 1/10\ 000$; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav prema	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
-----------------------	-------------	---------	--------------	-----------

MedDRA-i				
Poremećaji krvi i limfnog sustava*		leukopenija	agranulocitoza, uključujući slučajeve s fatalnim ishodom, trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	aplastična anemija, pancitopenija, uključujući slučajeve s fatalnim ishodom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti uključujući i anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.4)**	analgetička astma; u bolesnika s analgetičkom astmom reakcije preosjetljivosti manifestiraju se kao tipični astmatični napadaji.	anafilaktički šok**
Poremećaji živčanog sustava				pospanost, glavobolja
Srčani poremećaji				Kounis sindrom
Krvožilni poremećaji	hipotenzivne reakcije koje nisu praćene drugim znakovima i simptomima anafilaktoidnih ili anafilaktičkih reakcija (vidjeti dio 4.4)			
Poremećaji probavnog sustava				mučnina, povraćanje, nadražaj želuca i kserostomija su opisani pri oralnoj primjeni metamizola. Mogu se javiti erozije, krvarenje, peptički ulkus.
Poremećaji jetre i žuči				oštećenje jetre uzrokovano lijekom, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene jetrene enzime (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fiksni medikamentozni egzantem	osip (npr. makulopapularni osip)		Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim

				simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***			akutno oštećenje bubrežne funkcije koje, vrlo rijetko, može dovesti do proteinurije, oligo- ili anurije ili akutne bubrežne insuficijencije, akutni intersticijski nefritis	crvena obojenost urina****
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				umor, bol i reakcija na mjestu primjene lijeka, flebitis

Opis odabranih nuspojava

* Navedene reakcije mogu se pojaviti čak i u bolesnika koji su ranije uzimali metamizol bez ikakvih komplikacija.

** Ove se reakcije mogu osobito pojaviti nakon parenteralne primjene metamizola; mogu biti ozbiljne i opasne po život, a ponekad i s fatalnim ishodom. Mogu se pojaviti čak i u bolesnika koji su ranije uzimali metamizol bez ikakvih komplikacija. Navedene reakcije mogu se razviti za vrijeme davanja injekcije/infuzije ili odmah nakon oralne primjene, ali također se mogu razviti i nekoliko sati kasnije. Uglavnom se pojavljuju unutar prvog sata od primjene lijeka. Blaže reakcije očituju se kao promjene na koži i sluznica (kao što su svrbež, osjećaj žarenja po koži, crvenilo, urtikarija, oticanje kože i sluznica), rinitis, dispneja i rijetko gastrointestinalne poteškoće. Navedene reakcije mogu progredirati do pojave generalizirane urtikarije, teškog angioedema (uključujući edem larinksa), teškog bronhospazma, kardijalnih aritmija, hipotenzije (kojoj ponekad može prethoditi hipertenzija), te cirkulacijskog šoka.

*** Rizik od oštećenja bubrega raste s duljinom primjene metamizola.

**** Tijekom primjene visokih doza metamizola urin može poprimiti crvenu boju uslijed izlučivanja neškodljivog metabolita metamizola – rubazonske kiseline, koja je prisutna u urinu u manjim koncentracijama (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nakon akutnog predoziranja zabilježeni su sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i bol u abdomenu, oštećenje funkcije jetre i bubrega/zatajenje bubrega (zbog akutnog intersticijskog nefritisa) te rjeđe simptomi središnjeg živčanog sustava (vertigo, somnolencija, koma, grčevi), tahikardija i pad krvnog tlaka (katkad sve do pojave šoka). Kod primjene visokih doza, izlučivanje neškodljivog metabolita (rubazonske kiseline) može uzrokovati crveno obojeni urin.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za metamizol. Ako je prekomjerna količina metamizola progutana neposredno prije prijema bolesnika, može se pokušati ograničiti daljnju sistemska apsorpciju djelatne tvari primjenom primarnih mjera detoksikacije (npr. ispiranjem želuca) ili smanjivanjem apsorpcije

(npr. davanje aktivnog ugljena). Glavni metabolit metamizola 4-metilaminoantipirin može se ukloniti hemodijalizom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme. Zbog prevencije teških komplikacija liječenje predoziranja zahtjeva opće i specifične mjere nadzora u jedinicama intenzivne skrbi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; Pirazoloni
ATK oznaka: N02BB02

Metamizol je derivat pirazolona i pripada skupini nenarkotičkih analgetika. Posjeduje analgetičko, antipiretičko i spazmolitičko djelovanje. Klinički značajan učinak se može očekivati za 30 do 60 minuta nakon oralne primjene te za približno 30 minuta nakon parenteralne primjene.

Analgetički učinci metamizola rezultat su središnjeg i perifernog djelovanja lijeka. Središnje djelovanje metamizola se sastoji od depresornog učinka na centar za bol i u inhibicije ciklooksigenaze u mozgu. Periferno, metamizol inhibira sintezu prostaglandina koji stimuliraju nociceptore i induciraju bol. Dokazano je da prostaglandini povisuju frekvenciju impulsa nociceptora i snižavaju prag nadražaja. Prostaglandini također povisuju utjecaj drugih medijatora kao što su bradikinin i histamin.

Antipiretički učinak metamizola je rezultat njegovog djelovanja na termoregulacijski centar i povećanog oslobađanja tjelesne topline.

Novija ispitivanja su pokazala da metamizol posjeduje inhibicijski učinak na agregaciju trombocita. Terapijski i/ili patogeni potencijal ovog učinka nije klinički vrednovan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost i biotransformacija

Metamizol se samo do 15 minuta nakon intravenozne primjene može odrediti u plazmi, budući da se brzo pretvara u farmakološki aktivni metabolit 4-metilaminoantipirin (MAA) i tri druga metabolita (4-acetilaminoantipirin (AAA), 4-formilaminoantipirin (FAA) i 4-aminoantipirin (AA). Vršna koncentracija MAA metabolita nastupa prva i 5 do 10 puta je viša od izmjerenih za ostale metabolite.

Farmakodinamički učinak metamizola temelji se primarno na farmakološkoj aktivnosti MAA metabolita te u određenoj mjeri na aktivnosti AA metabolita. Čini se da AAA i FAA metaboliti nisu farmakološki aktivni.

Bioraspoloživost MAA metabolita iznosi oko 90% i nešto je veća nakon oralne primjene u odnosu na bioraspoloživost nakon parenteralne primjene. Vrijednosti AUC-a za AA metabolit iznose približno 25% od vrijednosti AUC-a za MAA metabolit.

Nakon intramuskularne primjene apsolutna bioraspoloživost MAA metabolita iznosi oko 85%.

Distribucija

Vežanje na plazmatske proteine iznosi oko 57% za MAA metabolit, 45% za AA metabolit, te 17% za FAA i 14,2% za AAA metabolit. Volumen distribucije MAA metabolita iznosi oko 1,15 l/kg.

Aktivni metaboliti lako prolaze krvno-moždanu barijeru. Metamizol prolazi placentarnu barijeru. Njegovi se aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko postizući koncentracije više od onih u plazmi.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije metamizola nakon intravenske primjene iznosi približno 14 minuta. Glavni put eliminacije MAA metabolita je daljnja biotransformacija u jetri, dok su FAA i AAA konačni metaboliti koji se eliminiraju glomerularnom filtracijom. Zabilježen je poluvijek eliminacije MAA metabolita između 1,6 h i 3,7 h, neovisno o putu primjene metamizola.

Nakon intravenske primjene oko 96% radioizotopom obilježenog metamizola izlučuje se putem urina a 4% putem fecesa.

Linearnost/nelinearnost

Potrebno je napomenuti da nakon primjene pojedinačne doze veće od 1500 mg aktivni metabolit posjeduje nelinearnu farmakokinetiku. Akumuliranje metabolita tijekom kratkotrajne primjene lijeka od male je kliničke važnosti.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika poluvijek eliminacije MAA metabolita produljuje se za 2 do 3 puta.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek eliminacije MAA i FAA metabolita produljuje se za oko 3 puta u bolesnika s hepatalnom cirozom, dok se poluvijek eliminacije AA i AAA metabolita ne produljuje u istoj mjeri.

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni podaci o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega pokazali su da je smanjena brzina eliminacije konačnih metabolita metamizola (AAA i FAA).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost i toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja na miševima, štakorima i psima pokazala su toksični učinak metamizola tek pri vrlo visokim peroralnim i intravenskim dozama, irelevantnim za kliničku primjenu. U ispitivanjima kronične toksičnosti ciljni organi toksičnog učinka bili su koštana srž (krvotvorna tkiva), jetra i bubrezi.

Genotoksičnost

In vitro i *in vivo* ispitivanja dala su proturječne rezultate.

Kancerogenost

U nekoliko dugoročnih ispitivanja na štakorima metamizol nije pokazao kancerogeni učinak. U dva od tri dugoročna ispitivanja na miševima zabilježen je porast broja slučajeva hepatocelularnog adenoma, za koje se pretpostavlja da su hepatotoksičnog, a ne genotoksičnog mehanizma nastanka.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriotoksičnosti na štakorima i kunićima nisu pokazala da metamizol ima teratogeni učinak.

U kunića i štakora su zabilježeni embriotoksični učinci pri primjeni doza od 100 mg/kg tjelesne težine naviše, koji su se očitovali u produljenju razdoblja gestacije, komplikacijama tijekom okota i povećanim mortalitetom u majki i mladunaca.

Testovi ispitivanja plodnosti pokazali su blago smanjenje stope gestacije u roditeljskoj generaciji pri primjeni doza većih od 250 mg/kg tjelesne težine na dan. Nije bilo utjecaja na plodnost F1 generacije, Ispitivanja na ovnovima pokazala su da metamizol u terapijskim dozama (100 mg/kg/dan, i.m.) uzrokuje opadanje gustoće spermija i volumena ejakulata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev metabisulfit
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima te infuzijskim otopinama osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 ampula od smeđeg stakla s 5 ml otopine za injekciju/infuziju (10x5 ampula uložene u PVC blister zaštićen aluminijskom folijom), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Alkagin otopina za injekciju/infuziju može se miješati ili razrjeđivati s fiziološkom otopinom, 5% glukozom ili Ringerovom otopinom u infuzijskoj bočici. Tako pripremljena otopina mora se odmah iskoristiti.

Za način primjene pripremljene otopine vidjeti dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-247007014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. srpnja 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. travnja 2022.