

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ANALGIN®/АНАЛГИН® 1 g/2 ml или 2,5 g/5 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ANALGIN®/АНАЛГИН® 1 g/2 ml раствор за инјектирање
2 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 1 g метамизол натриум монохидрат.
Помошни супстанции со потврдено дејство: една ампула содржи 2,856 mmol (или 65,695 mg) натриум, натриум метабисулфит.

ANALGIN®/АНАЛГИН® 2,5 g/5 ml раствор за инјектирање
5 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 2,5 g метамизол натриум монохидрат.

Помошни супстанции со потврдено дејство: една ампула содржи 7,14 mmol (или 164,237 mg) натриум, натриум метабисулфит.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Раствор за инјектирање
Бистар бледојолтеникав раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Посттрауматски болки и постоперативни болки.
Колики.
Болки при малигни заболувања.
Други акутни и хронични болки, доколку не се индицирани други терапевтски мерки.
Фебрилни состојби, особено доколку не реагираат на терапија со други лекови.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Дозирањето се одредува според интензитетот на болката или според висината на температурата, како и според индивидуалната чувствителност на пациентот кон дејството на лекот. Неопходно е да се одбере најмалата доза со која се постигнува контрола врз болката и врз температурата.

Кај деца и кај адолесценти на возраст до 14 години може се даде поединечна доза метамизол од 8 – 16 mg/kg телесна тежина. Во случај на покачена телесна температура кај деца, дозата од 10 mg/kg телесна тежина најчесто е доволна.

Возрасни и адолесценти на возраст од 15 години (> 53 kg) можат да земаат поединечна доза до 1 000 mg.

Кај доенчиња од 3 месеци до 1 година дозволена е само интрамускулна примена.

Зависно од максималната дневна доза, поединечната доза може да се зема до 4 пати на ден на временско растојание од 6 до 8 часа.

Дејството на лекот може да се очекува по 30 минути од парентералната примена.



Handwritten signature

Со цел да се минимизира ризикот од хипотензивна реакција, интравенската инјекција мора да се применува многу бавно.

Во следната табела се прикажани препорачаните поединечни и максимални дневни дози според телесната тежина и според возраста:

Телесна тежина		Поединечна доза		Максимална дневна доза	
kg	возраст	ml	mg	ml	mg
5 – 8	3 – 11 месеци	0,1 – 0,2	50 – 100	0,4 – 0,8	200 – 400
9 – 15	1 – 3 години	0,2 – 0,5	100 – 250	0,8 – 2,0	400 – 1 000
16 – 23	4 – 6 години	0,3 – 0,8	150 – 400	1,2 – 3,2	600 – 1 600
24 – 30	7 – 9 години	0,4 – 1,0	200 – 500	1,6 – 4,0	800-2 000
31 – 45	10 – 12 години	0,5 – 1,4	250 – 700	2,0 – 5,6	1 000 – 2 800
46 – 53	13 – 14 години	0,8 – 1,8	400 – 900	3,2 – 7,2	1 600 – 3 600
> 53	≥ 15 години	1 – 2,0*	500 – 1 000*	4,0 – 8,0*	2 000 – 4 000*

* По потреба, поединечната доза може да се зголеми на 5 ml (соодветно на 2 500 mg метамизол натриум), а дневната доза на 10 ml (соодветно на 5 000 mg метамизол натриум).

Посебни популациски групи

Повозрасни лица, пациенти со нарушена општа состојба и пациенти со намален клиренс на креатинин

Потребно е намалување на дозата кај повозрасните пациенти, кај пациентите со нарушена општа состојба и кај пациентите со намален клиренс на креатинин, бидејќи излучувањето на метаболичните продукти на лекот може да биде продолжено.

Хепатална и ренална инсуфициенција

При нарушена функција на бубрезите или на хепарот намалена е брзината на елиминација, па затоа е потребно да се избегнува повеќекратната примена на големи дози метамизол. При краткотрајна употреба не е потребна редукција на дозата. Не постојат доволно искуства за долготрајна употреба на метамизол кај пациентите со тешка хепатална и ренална инсуфициенција.

Начин на примена

Начинот на примена зависи од посакуваниот терапевтски ефект и од состојбата на пациентот. Во најголем број случаи, со орална примена на лекот се постигнува посакуваниот терапевтски ефект. Доколку е неопходно постигнување брз ефект или доколку не постои можност за орална примена, се препорачува парентерална примена на лекот Аналгин. При избор на начинот на примена треба да се земе предвид дека парентералната примена на лекот е поврзана со зголемен ризик од појава на анафилактична, т.е. анафилктоидна реакција.

Растворот за инјектирање Аналгин се применува интрамускулно или интравенски.

Температурата на растворот за интрамускулна примена треба да одговара на телесната температура. Растворот за инјектирање Аналгин може да се меша или да се разредува со 0,9 % физиолошки раствор, 5 % раствор на гликоза или со Рингеров раствор. Бидејќи ваквата мешавина на раствори е со ограничена стабилност, мора веднаш да се инјектира. Поради потенцијалната инкомпатибилност не е препорачливо растворот за инјектирање Аналгин да се инјектира заедно со други лекови.

Времетраење на терапијата

Времетраењето на терапијата зависи од видот и од тежината на болката/фебрилната состојба. При долготрајна терапија е потребно редовно следење на крвната слика, вклучувајќи и диференцијална крвна слика.

Мерки на претпазливост при инјектирање



Примената на поединечна доза Аналгин раствор за инјектирање поголема од 2 ml мора да биде строго индицирана, бидејќи хипотензивната реакција која може да се појави во тек на инјектирањето не е поврзана со развој на алергија на аналгетици туку е дозно зависна. Парентералната примена на Аналгин мора да биде под лекарски надзор. Со цел да се намали ризикот од појава на хипотензивна реакција и да се обезбеди прекин на инјектирањето уште при појава на првиот знак на анафилактична или на анафилактоидна реакција, интравенското инјектирање треба да биде многу бавно, што значи не побрзо од 1 ml (еквивалентно на 500 mg метамизол натриум) во минута.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на метамизол или на други пиразолони, т.е. пиразолидини (вклучувајќи и пациенти кај кои се појавила агранулоцитоза по употреба на овие супстанции), или на некој од ексципиентите наброени во делот 6.1.
- Пациенти со дијагностициран синдром на астма предизвикан од аналгетици или со позната интолеранција на аналгетици, манифестирана со ангиоедем и со уртикарија, односно пациенти кои реагираат со бронхоспазма или со други форми на анафилактоидна реакција (на пр. уртикарија, ринитис, ангиоедем) на салицилати, парацетамол или на други ненаркотични аналгетици (како што се диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен).
- Нарушена функција на коскената срцевина (на пр. по терапија со цитостатици) или заболувања на хематопоезискиот систем.
- Генетски условен недостиг на гликоза-6-фосфат-дехидрогеназа (опасност од хемолиза).
- Акутна интермитентна хепатична порфирија (опасност од поттикнување напад на порфирија).
- Третиот триместар од бременоста (видете го делот 4.6).
- Постојна хипотензија и хемодинамска нестабилност.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Лековите против болка кои содржат пиразолонски дериват метамизол се поврзани со ризик од шок и од агранулоцитоза, кои се ретки, но опасни за животот (видете го делот 4.8).

Пациентите кои имале анафилактоидна реакција на метамизол се особено подложни на реакција, на ист начин, и на друг ненаркотичен аналгетик.

Пациентите кои имале анафилактична или некоја друга имунолошки посредувана реакција (на пр., агранулоцитоза) на метамизол се особено подложни на реакција, на ист начин, и на други пиразолони и пиразолидини.

Пациентите кои имаат анафилактична или некоја друга имунолошки посредувана реакција на други пиразолони, пиразолидини или други ненаркотични аналгетици, се особено подложни на реакција, на ист начин, и на метамизол.

Агранулоцитоза

Ако се појави неутропенија ($< 1\,500$ неутрофили/ mm^3), терапијата со метамизол мора веднаш да се прекине и да се контролира крвната слика додека не се врати во нормала.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да ја прекинат употребата на овој лек и да побараат медицинска помош доколку се појават следните знаци и симптоми: неочекувано влошување на општата состојба (како висока температура, треска, болно грло, тешкотии при голтање), перзистентна или висока температура која се повторува и болни промени на мукозата, особено во устата, носот и во грлото или на гениталната или на аналната регија. Терапијата треба веднаш да се прекине без да се чека на резултатите од лабораториските испитувања и да се контролира крвната слика (вклучително и диференцијалната крвна слика).

Тромбоцитопенија

Ако се појават знаци на тромбоцитопенија, како зголемена тенденција за крвавење и појава на петехии на кожата и на мукозните мембрани (видете го делот 4.8), употребата на овој лек треба да се прекине веднаш и да се контролира крвната слика (вклучително и диференцијалната

крвна слика). Не треба да се чека на резултатите од лабораториските испитувања за да се прекине терапијата.

Панцитопенија

При појава на знаци на панцитопенија, терапијата мора да се прекине веднаш и да се контролира крвната слика, сè до нејзино нормализирање (видете го делот 4.8). Сите пациенти треба да бидат советувани веднаш да посетат доктор доколку за време на терапијата се појават знаци и симптоми на крвна дискразија (на пр., малаксаност, инфекција, продолжена треска, хематоми, крвавења, бледило).

Анафилактична или анафилактоидна реакција

Парентералната примена на лекот Аналгин е поврзана со зголемен ризик од појава на анафилактична, т.е. анафилактоидна реакција (видете го делот 4.2, „Мерки на претпазливост при инјектирање“).

Опасноста од тешки анафилактоидни реакции на аналгетици е поголема кај:

- пациенти со дијагностициран синдром на астма предизвикан од аналгетици или со интолеранција на аналгетици која се манифестира со ангиоедем и со уртикарија (видете го делот 4.3);
- пациенти со бронхијална астма, придружена со риносинуситис и со носна полипоза;
- пациенти со хронична уртикарија;
- пациенти со интолеранција на бои (на пр. на тартразин) или на конзерванси (на пр. на бензоат);
- пациенти со интолеранција на алкохол. Овие пациенти при консумација и на мало количество алкохол имаат симптоми како што се кивање, солзење на очите и силно црвенило на лицето. Интолеранцијата на алкохол може да укаже на недијагностициран синдром на астма предизвикан од аналгетици.

Анафилактичен шок главно се јавува кај преосетливи пациенти. Поради тоа, потребна е особена претпазливост кај пациенти со астма или со атопија.

Пред употреба на лекот мора да се земе детаљна анамнеза. Кај пациентите со зголемен ризик од анафилактоидна реакција, лекот може да се користи само по внимателна процена на потенцијалниот ризик наспроти очекуваната корист (видете во делот 4.3). Доколку метамизолот се аплицира во такви случаи, пациентот мора да биде под постојан лекарски надзор, со подготвеност за реакција во итен случај.

Тешки кожни реакции

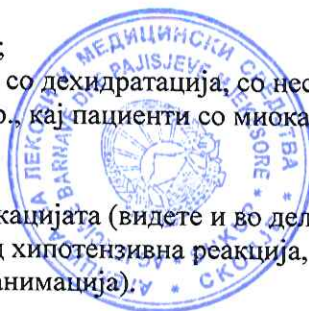
При употреба на метамизол се пријавени кожни реакции опасни за животот, како што се Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Доколку се развијат симптоми или знаци на SJS или на TEN (прогресивен исип по кожата, често придружен со меури или со лезии на слузокожата), терапијата мора веднаш да се прекине. На пациентите треба да им се укаже на опасноста од појава на наведените симптоми и потребно е внимателно следење при појава на евентуални кожни реакции, особено во првите недели од терапијата.

Изолирани хипотензивни реакции

Метамизолот може да предизвика хипотензивни реакции. Овие реакции зависат од примената доза и почесто се јавуваат при парентерална примена на метамизолот. Опасноста од вакви реакции е особено зголемена кај:

- брзо интравенозно инјектирање (видете го делот 4.2);
- пациенти со постојна хипотензија, хиповолемија или со дехидратација, со нестабилна циркулација или со почетен циркулаторен шок (на пр., кај пациенти со миокарден инфаркт или со политраума);
- пациенти со висока температура.

Поради тоа, потребно е внимателно испитување на индикацијата (видете и во делот 4.3) и следење на таквите пациенти. За да се намали ризикот од хипотензивна реакција, може да бидат потребни и превентивни мерки (на пр., циркулаторна реанимација).



Кај пациенти кај кои по секоја цена треба да се избегнува пад на крвниот притисок, како што се пациенти со тешка коронарна болест или со стеноза на мозочните артерии, метамизолот може да се аплицира само со внимателно следење на хемодинамските параметри.

Други предупредувања и мерки на претпазливост

Повозрасни лица, пациенти со нарушена општа состојба и пациенти со намален клиренс на креатинин

Видете ги деловите 4.2 и 5.2.

Пациенти со оштетување на бубрежната и на црнодробната функција

Видете ги деловите 4.2 и 5.2.

Потребна е претпазливост и кај пациентите со ослабена срцева функција, како и кај пациентите кои во анамнезата имаат улцерации, крвање или перфорација во гастроинтестиналниот систем.

При примена на многу големи дози, забележана е појава на црвеникаво обојување на урината, кое е резултат на екскрецијата на метаболитот – рубазонска киселина (видете го делот 4.9).

Кај пациентите кои примаат метамизол подолго време потребно е да се направи контрола на крвната слика (вклучително и диференцијална крвна слика) (видете го делот 4.2).

Важни информации за некои состојки на лекот Аналгин раствор за инјектирање

Една ампула Аналгин 1 g/2 ml раствор за инјектирање содржи 2,856 mmol (65,695 mg) натриум, што е еднакво на 3,28 % од препораките за максималниот дневен внес од 2 g натриум за возрасни според СЗО.

Аналгин 2,5 g/5 ml растворот за инјектирање содржи 7,14 mmol (164,237 mg), што е еднакво на 8,21 % од препораките за максималниот дневен внес од 2 g натриум за возрасни според СЗО.

Растворот за инјектирање Аналгин содржи натриум метабисулфит којшто ретко може да предизвика јаки хиперсензитивни реакции и бронхоспазма.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Метамизолот може да ги намали плазматските концентрации на циклоспорин. При истовремена употреба на метамизол и циклоспорин, пациентите мора внимателно да се следат.

Истовремената употреба на метамизол и хлорпромазин го зголемува ризикот од појава на сериозна хипотермија.

Истовремената употреба на метамизол со метотрексат и со литиум може да ја зголеми концентрацијата на овие лекови во крвта, што може да доведе до појава на токсични ефекти. Затоа, оваа комбинација треба да се избегнува.

Метамизолот може да го намали ефектот на ацетилсалицилната киселина врз агрегацијата на тромбоцитите, кога се употребува истовремено. Затоа, метамизолот треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои земаат ниски дози ацетилсалицилна киселина за заштита на кардиоваскуларниот систем.

Метамизолот може да ги намали нивоата на бупропион. Затоа, треба да се внимава при истовремена употреба на метамизол и бупропион.

За класата лекови пиразолони е познато дека доведуваат до појава на интеракција кога се употребуваат истовремено со орални антикоагуланси, каптоприл и со тријамтерен, како и тоа дека можат да ја променат ефикасноста на антихипертензивните лекови и на диуретиците. Не е познато дали овие интеракции се однесуваат и на метамизолот.

Истовремената употреба со орални антикоагуланси и со нискомолкуларни хепарини може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крвање.

Истовремената употреба со нестероидни антиинфламаторни лекови го зголемува ризикот од гастроинтестинално крвање, пептички улкус и од перфорација на цревата.

Влијание врз лабораториските тестови

Пријавена е употреба на метамизол кај пациенти со нарушувања на лабораториските параметри, базирано на ТриндEROVA реакција или на реакции слични на неа (на пр. одредување



на креатининот, триглицеридите, HDL-холестеролот или на серумските нивоа на урична киселина).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Достапни се ограничени податоци за употребата на метамизолот во текот на бременоста. Врз основа на објавените податоци од бремени жени кои земале метамизол за време на првиот триместар ($n = 568$), не биле забележани тератогени или ембриотоксични дејства. Во одредени случаи поединечните дози на метамизол за време на првиот и на вториот триместар може да бидат прифатливи кога не постои друга тераписка можност. Меѓутоа, употребата на метамизол за време на првиот и на вториот триместар не се препорачува. Употребата за време на третиот триместар е поврзана со фетотоксичност (оштетување на реналната функција и констрикција на ductus arteriosus), па поради тоа, употребата на метамизол е контраиндицирана за време на третиот триместар од бременоста (видете го делот 4.3). Во случај на ненамерна примена на метамизол за време на третиот триместар, амнионската течност и ductus arteriosus треба да бидат контролирани со ултрасонографија и со ехокардиографија. Метамизолот ја преминува плацентарната бариера. Во студии направени кај животни, метамизолот предизвикува репродуктивна токсичност, но не и тератогеност (видете го делот 5.3).

Доење

Продуктите на разградба на метамизолот преминуваат во мајчиното млеко во значајно количество, па ризикот за доенчето не може да се исклучи. Поради тоа, повторуваната примена на метамизол за време на доењето мора да се избегнува. Во случај на поединечна примена на метамизол, мајките се советуваат да го собираат и да го фрлаат своето млеко во текот на 48 часа од примената на дозата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

При користење на препорачаните дози, метамизолот нема влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Во случај на примена на големи дози, поради можното неповолно влијание врз концентрацијата и врз способноста за реагирање, потребна е претпазливост при возење и при ракување со машини. Ова особено важи кога истовремено се консумира алкохол.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои се пријавени при клиничките испитувања се класифицирани според органските системи и фреквенцијата. Забележана е следната фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретки ($< 1/10\,000$); непознати (не може да бидат проценети од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретко: леукопенија.

Многу ретко: агранулоцитоза (вклучувајќи и случаи со летален исход), тромбоцитопенија, хемолитичка анемија.

Непознато: апластична анемија, панцитопенија (вклучувајќи и случаи со летален исход).

Овие реакции може да се јават дури и кај пациенти кои во минатото без проблем користеле метамизол.

Постојат изолирани индикации дека ризикот од агранулоцитоза може да се зголеми ако метамизолот се зема подолго од седум дена.

Оваа реакција не е дозно зависна и може да се јави во секое време во текот на терапијата. Знаци на агранулоцитоза се: висока температура, треска, болки во грлото, тешкотии при голтањето, болни улцерации на слuzницата на устата, носот и на ждрелото, како и воспаление на аналното

и на гениталното подрачје. Кај пациентите кои примаат антибиотска терапија овие знаци може да бидат минимални. Може да се јави слаб оток на лимфните јазли или на слезината. Седиментацијата на еритроцитите е забрзана, бројот на гранулоцитите е значајно намален или се потполно отсутни. Главно, но не секогаш, постојат нормални вредности на хемоглобинот, еритроцитите и на тромбоцитите (видете во делот 4.4).

Прекинувањето на терапијата е клучно за опоравувањето. Затоа, неопходно е веднаш да се прекине со употребата на метамизол и да се следи крвната слика (вклучително и диференцијалната крвна слика). Терапијата се прекинува без да се чекаат резултатите од лабораториските иследувања доколку има неочекувано влошување на општата состојба, доколку високата температура не исчезнува или ако е рекурентна, или пак доколку се јават болни мукозни промени, особено во устата, носот или во грлото.

Типични знаци на тромбоцитопенија се зголемена тенденција за крвање и појава на петехии на кожата или на мукозните мембрани.

При појава на панцитопенија мора веднаш да се прекине терапијата со метамизол и да се контролира комплетната крвна слика, сè додека не се нормализира (видете го делот 4.4).

Метамизолот може да предизвика хемолитичка анемија кај пациенти со недостиг на гликоза-6-фосфат-дехидрогеназа.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретко: анафилактична/анафилктоидна реакција*.

Многу ретко: синдром на астма, предизвикан од аналгетици.

Кај пациентите со синдром на астма, предизвикан од аналгетици, реакциите на интолеранција се манифестираат во форма на типични напади на астма.

Непознато: анафилактичен шок*.

*Овие реакции, особено по парентерална примена на метамизолот, може да бидат тешки и опасни за животот, во некои случаи дури и со летален исход. Ваквите реакции може да се јават и кај пациенти кои во минатото користеле метамизол без компликации.

Реакциите може да се појават во текот или непосредно по инјектирањето на метамизолот, но, исто така, може да се развијат и по неколку часа од примената на метамизолот. Главно се појавуваат во текот на првиот час по примената на лекот. Поблагите реакции се манифестираат на кожата и на мукозните мембрани со јадеж, пецкање, црвенило, исип, оток, диспнеја и, ретко, со гастроинтестинални тешкотии. Реакциите може да напредуваат до сериозни форми на генерализирана утрикарија, тежок ангиоедем (ларингеален), тешка бронхоспазма, срцева аритмија, хипотензија (понекогаш може да следи и пораст на крвниот притисок) и до циркулаторен шок. При појава на кожни реакции, терапијата со метамизол треба веднаш да се прекине.

Нарушувања на срцето

Непознато: синдром Куинс.

Нарушувања на васкуларниот систем

Не многу често: хипотензија. Хипотензивните реакции, во тек или по употребата на метамизолот, се најверојатно фармаколошки условени и се без знаци на анафилктоидна или на анафилактична реакција. Овие реакции може да доведат до критичен пад на крвниот притисок. Апликацијата на брза интравенозна инјекција го зголемува ризикот од хипотензивен одговор. Во случај на хиперпирексија може да се јави дозозависен критичен пад на крвниот притисок без кои било други знаци на преосетливост.

Многу ретко: циркулаторен шок.

Гастроинтестинални нарушувања

Непознато: пријавени се случаи на гастроинтестинално крвање.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Не многу често: фиксен егзантем предизвикан од лекови.

Ретко: исип (на пр. макулопапуларен егзантем).



Многу ретко: Стивенс-Џонсонов синдром или токсична епидермална некролиза (прекин на лекувањето, видете го делот 4.4).

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

Многу ретко: акутно нарушување на реналната функција (протеинурија, олигурија до анурија), акутен интерстицијален нефритис.

Општи нарушувања и реакции на местото на примена

Парентералната примена може да предизвика болка на местото на инјектирање и локална реакција. Многу ретко може да се јави флебитис.

Можна е појава на црвеникаво обојување на урината, кое е безопасно и е резултат на присуството на метаболитот на метамизолот – рубазонска киселина.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или електронски, преку веб-страницата на Агенцијата, на <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

По акутно предозирање забележани се следните симптоми: гадење, повраќање, абдоминална болка, нарушена бубрежна функција/акутна бубрежна инсуфициенција (на пр. под клиничка слика на интерстицијален нефритис) и, ретко, симптоми од централниот нервен систем (атаксија, сомноленција, кома, конвулзии), пад на крвниот притисок – што може да доведе до појава на шок и тахикардија.

При примена на многу големи дози забележана е појава на црвеникаво обојување на урината, кое е резултат на екскрецијата на метаболитот – рубазонска киселина.

Терапија при предозирање

Специфичен антидот за метамизол не постои. По непосреден внес на метамизол, може да се направи обид за примарна детоксикација (гастрична лаважа) или за намалување на ресорпцијата на лекот (давање активен јаглен). Главниот метаболит (4-N-метиламиноантипирин) може да се елиминира со хемодијализа, хемоперфузија или со филтрација на плазмата. Заради спречување сериозни компликации, терапијата при предозирање мора да опфати општи и специфични мерки за интензивен медицински надзор и за лекување.

Итни мерки при тешка реакција на преосетливост (шок)

При првите знаци (кожни реакции – утрикарија и црвенило; вознемиреност, главоболка, потење, мачнина) веднаш треба да се прекине со инјектирање на лекот. Мора да се обезбеди венски пристап. Покрај вообичаените итни мерки – ослободување на дишните патишта и давање кислород, може да се појави и потреба од давање симпатомиметик, физиолошки раствор и гликокортикоиди.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: аналгетик и антипиретик, пиразолонски дериват
ATC: N02BB02

Механизам на дејство

Метамизолот е пиразолонски дериват од групата ненаркотични аналгетици. Поседува аналгетично, антипиретично, антиинфламаторно и спазмолитично дејство.



Ефектите на метамизолот се остваруваат преку централни и периферни механизми. Централното дејство е резултат на потиснувањето на чувството за болка во централниот нервен систем и на инхибирањето на циклооксигеназата во мозокот. На периферијата, метамизолот ја инхибира синтезата на простагландините кои ги стимулираат ноцицепторите и предизвикуваат болка. Докажано е дека простагландините го намалуваат прагот на иритација и осетливоста на ноцицепторите кон другите медијатори, како што се брадикинин и хистамин. Антипиретичното дејство на метамизолот произлегува од неговото дејство врз центарот за терморегулација и од зголеменото ослободување на топлината од телото. Антиинфламаторниот ефект првенствено се должи на инхибицијата на синтезата на простагландините.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Метамизолот целосно се хидролизира до фармаколошки активниот 4-N-метиламиноантипирин (МАО). Биорасположливоста на МАО е околу 90 % – незначително е поголема при орална отколку при парентерална примена. Истовременото внесување храна нема релевантно влијание врз кинетиката на метамизолот.

Клиничката ефикасност се заснова првенствено на МАО и до одредена мера на метаболитот 4-аминоантипирин (АА). АUC-вредноста за АА изнесува околу 25 % од АUC-вредноста за МАО. Метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формилантипирин (FAA) се делумно фармаколошки неактивни.

Важно е да се напомене дека сите метаболити имаат нелинеарна фармакокинетика. Клиничкото значење на овој феномен не е познато. При краткотрајна терапија акумулацијата на метаболитите е од мало значење.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини изнесува 58 % за МАО, 48 % за АА, 18 % за FAA и 14 % за ААА.

Метамизолот ја минува плацентарната бариера.

Метаболитите на метамизолот се излучуваат во мајчиното млеко.

Елиминација

Полувремето на елиминација на метамизолот по интравенска примена изнесува околу 14 минути. По интравенска примена, околу 96 % се излучува во урината и околу 6 % во фецесот. По поединечна доза, 85 % од метаболитите се излучуваат преку урината, 3 ± 1 % МАО, 6 ± 3 % АА, 26 ± 8 % ААА и 23 ± 4 % FAA. Реналниот клиренс по поединечна доза од 1 g метамизол изнесува $5 \text{ ml/min} \pm 2 \text{ ml/min}$ за МАО; $38 \text{ ml/min} \pm 13 \text{ ml/min}$ за АА; $61 \text{ ml/min} \pm 8 \text{ ml/min}$ за ААА и $49 \text{ ml/min} \pm 5 \text{ ml/min}$ за FAA. Полуживотот во плазмата е $2,7 \pm 0,5$ часа за МАО; $3,7 \pm 1,3$ часа за АА; $9,5 \pm 1,5$ часа за ААА и $11,2 \pm 1,5$ часа за FAA.

Повозрасни лица и пациенти со дисфункција на црниот дроб

При терапија, кај повозрасните пациенти АUC се зголемува за 2 до 3 пати. По поединечна орална доза, кај пациенти со цироза на црниот дроб, полуживотот на МАО и на FAA е зголемен околу 3 пати, додека полуживотот на АА и на ААА не се зголемува во иста мера. Кај овие пациенти треба да се избегнуваат големи дози лек.

Бубрежна инсуфициенција

Расположливите податоци за пациентите со нарушена бубрежна функција покажуваат намалена стапка на елиминација на некои метаболити (ААА и FAA). Затоа, кај овие пациенти треба да се избегнуваат големи дози.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Токсичноста на метамизолот е многу ниска. Големите дози може да предизвикаат олигурија кај зајаци. Досегашните испитувања покажале дека пролонгираната примена на метамизолот кај стаорци е поврзана со висок ризик од појава на хепатоми.



Постојат студии за субхронична и хронична токсичност кај неколку животински видови. Стаорците 6 месеци примале орално по 100 – 900 mg метамизол на kg телесна тежина. По 13 недели од примената на најголемата доза метамизол (900 mg/kg телесна тежина), забележано е натрупување на ретикулоцитите и на Хајнцовите телца.

Кај кучињата метамизолот бил даван во дози од 30 до 600 mg на kg телесна тежина. При доза од 300 mg/kg телесна тежина била забележана појава на дозозависна хемолитичка анемија и функционални нарушувања на бубрезите и на црниот дроб.

Контрадикторни резултати се добиени во *in vitro* и *in vivo* студиите за испитување на генотоксичноста, при користење исти методи за испитување.

Долгорочните студии на стаорци не покажале канцероген потенцијал на метамизолот. Две од три долгорочни студии на стаорци покажале зачестена појава на хепатоцелуларен карцином при големи дози.

Студиите за ембриотоксичност кај стаорци и кај зајаци не дале докази за тератогено дејство на метамизолот. Меѓутоа, кај зајаци се пронајдени ембриолетални ефекти по примена на дневни дози од 100 mg/kg телесна тежина, а кај стаорци по примена на првата доза. Дневните дози над 100 mg/kg телесна тежина доведуваат до продолжување на бременоста кај стаорци и влијаат на процесот на раѓање со зголемена смртност кај мајката и кај плодот.

Тестовите за фертилитет покажале лесно намалена стапка на бремености кај родителската генерација при дози над 250 mg/kg телесна тежина на ден. Нема влијание на плодноста во F1-генерацијата.

Метаболитите на метамизолот се излучуваат во мајчиното млеко. Не постојат податоци за нивното дејство кај доенчињата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Натриум метабисулфит
Вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилности

Растворот за инјектирање Аналгин може да се меша или да се разредува со 0,9 % физиолошки раствор, со 5 % раствор на гликоза или со Рингеров раствор, во шишето за инфузија.

6.3 Рок на употреба

4 (четири) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Аналгин 1 g/2 ml растворот за инјектирање е бистар, бледојолтеникав раствор.
2 ml раствор за инјектирање е спакуван во кафени стаклени ампули од неутрално стакло, хидролитичка група I.

Ампулите се спакувани во пластични влошки, секоја содржи 5 ампули.

Кутија содржи 10 ампули со 2ml раствор за инјектирање (2 пластични влошки) или 50 ампули со 2ml раствор за инјектирање (10 пластични влошки), и упатство за корисникот.

Аналгин 2,5 g/5 ml растворот за инјектирање е бистар, бледојолтеникав раствор.



5 ml раствор за инјектирање е спакуван во кафени стаклени ампули од неутрално стакло, хидролитичка група I.
Кутијата содржи 50 ампули со 5 ml раствор за инјектирање (10 пластични влошки), и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

За интрамускулна или за интравенска употреба.

За еднократна употреба.

Да се исфрли неискористениот лек или остатоците од лекот. Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 3104 000

факс: +389 2 3104 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2019 г.



