

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АНАЛГИН®/ANALGIN® 500 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 500 mg метамизол натриум монохидрат.

Експципиент(и) со познато дејство: една таблета содржи 1,428 mmol (или 3,854 mg) натриум

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблета

Бели до бледојолтеникави, тркалезни, рамни таблети со фасета, со линија на прекршување на едната страна и со втиснато име „ANALGIN“ на другата страна на таблетата.

Таблетите може да се поделат на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Посттравматски 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 да се даде поединечна доза 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 или постари (> 53 kg) можат да земаат поединечна доза до 1 000 mg метамизол, до 4 пати дневно на растојание од 6 – 8 часа, што одговара на максималната дневна доза од 4 000 mg. Дејството на лекот може да се очекува за 30 до 60 минути од пероралната примена.

Во следната табела се прикажани препорачаните поединечни и максимални дневни дози според телесна тежина и возраст:



Телесна тежина		Поединечна доза		Дневна максимална доза	
kg	возраст	таблети	mg	таблети	mg
32 – 53	10 – 14 години	½ – 1	250 – 500	4	2 000
>53	≥ 15 години	1 – 2	500 – 1 000 mg	8	4 000

Педијатриска популација

Аналгин не се препорачува кај деца помлади од 10 години поради фиксното количество на 250 mg метамизол во пола таблета. Таблетата се дели на две еднакви дози.

Достапни се други фармацевтски форми/јачини коишто може посоодветно да се дозираат кај помали деца.

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 излачувањето 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. анафилactoидна реакција. Таблетите треба да се проголтаат со доволно количество течност (на пр., со чаша вода).

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.

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 анафилactoидна 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.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

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 анафилактична 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 имале 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 чекаат 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 крвање 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, крвање, бледило).

Анафилактична или анафилactoидна реакција

Парентералната примена на лекот Аналгин е поврзана со зголемен ризик од појава на анафилактична, т.е. анафилactoидна реакција.

Опасноста од тешки анафилactoидни 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 го делот 4.3). Доколку метамизолот се применува 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;
- 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 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

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.

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).

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

Постари пациенти и пациенти со лоша општа состојба

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.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

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

Пријавена е употреба на метамизол кај пациенти со нарушувања на лабораториските параметри, базирано на Триндерова или реакции слични на неа (пр. одредување на креатинин, триглицериди, HDL-холестерол или на серумските нивоа на урична киселина).

Во студии направени кај животни, метамизолот предизвикува репродуктивна токсичност, но не и тератогеност (видете го делот 5.3).

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 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 ($> 1/10$); 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 дозозависна 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 го 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/анафлактоидна 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 на кожата и на мукозните мембрани, диспнеја и, ретко, со гастроинтестинални тешкотии. Реакциите може да напредуваат до сериозни форми на генерализирана уртикарија, 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 Кунис.

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 анафилактоидна 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 (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

Можна е појава на црвеникаво обојување на урината, кое е безопасно и е резултат на присуството на ниски концентрации 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 СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: аналгетик и антипиретик, пиразолонски дериват
АТС: 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.

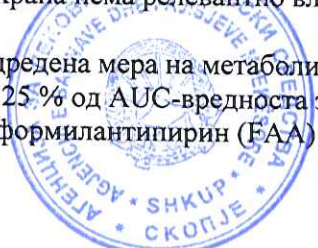
Антиинфламаторниот ефект првенствено се должи на инхибицијата на синтезата на простагландините.

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). AUC-вредноста за АА изнесува околу 25 % од AUC-вредноста за МАО. Метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формилантипирин (ФАА) 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 МАА, 48 % за АА, 18 % за FAA и 14 % за AAA.

Метамизолот ја минува плацентарната бариера.

Метаболитите на метамизолот се излучуваат во мајчиното млеко.

Елиминација

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

Повозрасни лица

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

Бубрежна инсуфициенција

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

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Токсичноста на метамизолот е многу ниска. Големите дози може да предизвикаат олигурија кај зајаци. Досегашните испитувања покажаа дека пролонгираната апликација 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 апликацијата 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Калциум хидроген фосфат дихидрат
Повидон
Натриум лаурилсулфат
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 (пет) 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 Изглед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во Al/PVC блистери. Секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 10 или 500 таблети (10 или 50 блистера) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Нема посебни барања.
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.