

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АНАЛГИН®/ANALGIN® 500 mg таблета

### 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 32,854 mg) натриум  
За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* Таблета

Бели до бледожолтеникави, тркалезни, рамни таблети со фасета, со делбена линија 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

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.

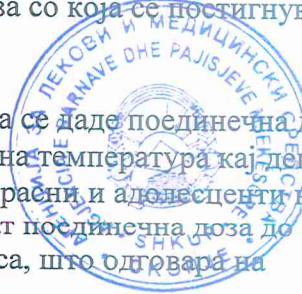
#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

##### 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 до 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 до 8 часа, што одговара на максималната дневна доза од 4 000 mg.

Дејството на лекот може да се очекува од 30 до 60 минути по пероралната примена.



*Handwritten signature*

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 | 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 посоодветно може 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 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 голема доза метамизол. При краткотрајна употреба не е потребна редуција на дозата. Не постојат доволно искуства за долготрајна употреба на метамизол кај пациенти 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. 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.



### 4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на метамизол или на други пиразолони, т.е. пиразолидини или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Историја на агранулоцитоза предизвикана од метамизол, други пиразолони или пиразолидини.
- Пациенти со дијагностициран синдром на астма предизвикан од аналгетици или со позната интолеранција на аналгетици, манифестирана со ангиоедем и со уртикарија, односно пациенти што реагираат со бронхоспазма или со други форми на анафилактоидна реакција (на пр. уртикарија, ринитис, ангиоедем) на салицилати, парацетамол или на други ненаркотични аналгетици (како диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен).
- Нарушена функција на коскената срцевина 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).
- Третото тримесечје од бременоста.

### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

#### Агранулоцитоза

Лекувањето со метамизол може да предизвика агранулоцитоза која што може да биде фатална (видете го делот 4.8). Оваа реакција може да се појави дури и по земање метамизол при кое немало компликации.

Агранулоцитозата предизвикана од примената на метамизол е идиосинкратична реакција. Таа не зависи од дозата и може да се случи во кое било време од лекувањето, дури и кратко по прекилот на лекувањето.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да ја прекинат употребата на овој лек и да побараат медицинска помош доколку се појават кои било симптоми што упатуваат на агранулоцитоза (како висока температура, треска, болно грло и болни промени на мукозата, особено во устата, носот и во грлото или на гениталната или на аналната регија). Ако метамизол се зема за треска, некои симптоми на агранулоцитоза може да не се забележат. Слично на тоа, симптомите може да бидат маскирани и кај пациенти што примаат антибиотска терапија.

Доколку се појават знаци и симптоми што укажуваат на агранулоцитоза, веднаш треба да се направи крвна слика (вклучително и диференцијална крвна слика), а лекувањето да се прекине додека се чекаат резултатите.

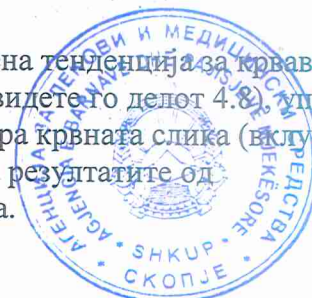
Доколку се потврди, третманот не смее повторно да се започне (видете го делот 4.3).

#### 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

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

Пациентите што имале анафилактична или некоја друга имунолошки посредувана реакција на метамизол се особено подложни на реакција, на ист начин, и на други пиразолони и пиразолидини.

Пациентите што 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.

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

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 детална 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 лекувањето со метамизол се пријавени тешки кожни реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лекот придружена со еозинофилија и со системски симптоми (DRESS), коишто може да бидат животозагрозувачки или фатални.

Пациентите треба да се информираат за знаците и за симптомите, како и внимателно да се следат поради можноста од кожни реакции.

Доколку се појават знаци или симптоми што упатуваат на овие реакции, метамизолот веднаш треба да се прекине и никогаш повторно не смее да се применува (видете го делот 4.8).

#### Оштетување на црниот дроб предизвикано од лекот

Регистрирани се случаи на акутен хепатитис, претежно од хепатоцелуларен тип, кај пациенти третирани со метамизол, со почеток од неколку дена до неколку месеци по

започнувањето на терапијата. Знаците и симптомите вклучуваат покачени црнодробни ензими во серумот со или без жолтица, често во контекст на други реакции на преосетливост на лекот (на пример, исип на кожата, крвни дискразии, покачена телесна температура и еозинофилија) или придружени со карактеристики на автоимун хепатитис. Повеќето пациенти закрепнале по прекинувањето на терапијата со метамизол, но, сепак, во изолирани случаи е забележана прогресија до акутна инсуфициенција на црниот дроб за која била потребна трансплантација на црн дроб.

Механизмот на оштетување на црниот дроб предизвикан од метамизол не е потполно разјаснет, но податоците укажуваат на имуноалергиски механизам.

Пациентите треба да добијат инструкција да се обратат на својот доктор во случај да се појават симптоми што укажуваат на оштетување на црниот дроб. Кај такви пациенти треба да се прекине со примената на метамизолот и да се направи проценка на функцијата на црниот дроб.

Метамизол не треба да се воведува повторно кај пациенти што имале епизода на оштетување на црниот дроб при терапија со метамизол, за којашто не била утврдена друга причина за оштетувањето на црниот дроб.

#### Изолирани хипотензивни реакции

Метамизолот може да предизвика хипотензивни реакции. Тие 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, какви што се пациентите со тешка коронарна болест или со стеноза на мозочните артерии, метамизолот може да се аплицира само со внимателно следење на хемодинамичките 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, крвавење или перфорација во гастроинтестиналниот систем.

Кај пациентите што 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 голема доза е забележана 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.



Лекот Аналгин 500 mg таблети содржи 1,428 mmol (32,854 mg) натриум во една таблета, што е еднакво на 1,64 % од препораките за максималното дневно внесување од 2 g натриум за возрасни според СЗО.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Фармакокинетичка индукција на метаболизирачките ензими:

Метамизолот може да ги индуцира метаболизирачките ензими, вклучително и CYP2B6 и CYP3A4. Истовремената употреба на метамизол со бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или со сертралин може да предизвика намалување на плазматските концентрации на овие лекови со потенцијално намалување на клиничката ефикасност. Затоа, се препорачува претпазливост кога истовремено се применува метамизол, а клиничкиот одговор и/или нивото на лекот треба да се следат соодветно.

Истовремената употреба на метамизол и на 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 што земаат мала доза на ацетилсалицилна киселина за заштита на кардиоваскуларниот систем.

За класата лекови пиразолони е познато дека доведуваат до појава на интеракција кога се употребуваат истовремено со орални антикоагуланти, 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 антикоагуланти и со нискомолекуларни хепарини може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крвавење.

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

#### Влијание врз лабораториските тестови

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

#### 4.6 Плодност, бременост и доене

##### Бременост

Достапни се ограничени податоци за употребата на метамизолот во текот на бременоста. Врз основа на објавените податоци од бремени жени што употребувале метамизол за време на првото тримесечје ( $n = 568$ ), не биле забележани тератогени или ембриотоксични дејства. Во одредени случаи поединечните дози на метамизол за време на првото и второто тримесечје може да бидат прифатливи кога не постои друга терапевска можност. Меѓутоа, не се препорачува употребата на метамизол за време на првото и на второто тримесечје.

Употребата за време на третото тримесечје е поврзана со фетотоксичност (оштетување на реналната функција и констрикција на *ductus arteriosus*), па поради тоа употребата на метамизол е контраиндицирана за време на третото тримесечје од бременоста



(видете го делот 4.3). Во случај на ненамерна примена на метамизол за време на третото тримесечје, амнионската течност и *ductus arteriosus* треба да бидат контролирани со ултрасонографија и со ехокардиографија.

Метамизолот ја преминува плацентната 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, повторливата 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 голема доза, 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 што се пријавени при клиничките испитувања се класифицирани според органските системи и фреквенцијата. Забележана е следната фреквенција на несакани дејства: многу чести ( $> 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); многу ретки ( $< 1/10000$ ); непозната фреквенција (не може да биде проценета од достапните податоци).

#### Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретко: леукопенија.

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

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

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

Оваа реакција не е зависна од дозата и може да се јави во секое време во текот на терапијата.

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

При појава на панцитопенија веднаш мора 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 недостаток 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.

Непозната фреквенција: 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 што 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 веднаш треба да се прекине.

#### Нарушувања на срцето

Непозната фреквенција: Кунисов синдром.

#### Нарушувања на васкуларниот систем

Помалку често: хипотензија.

Хипотензивните реакции, во текот на употребата на метамизолот или потоа, најверојатно, се фармаколошки условени и се без знаци на анафилактична реакција или на анафилактоидна 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

Непозната фреквенција: пријавени се случаи на гастроинтестинално крвавење.

#### Хепатобилијарни нарушувања

Непозната фреквенција: оштетување на црниот дроб предизвикано од лекот, вклучувајќи акутен хепатитис, жолтица, покачени ензими на црниот дроб (видете го делот 4.4).

#### Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Помалку често: фиксен егзантем предизвикан од лекот.

Ретко: исип (на пр. макулопапуларен егзантем).

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

Непозната фреквенција: реакција на лекот придружена со еозинофилија и со системски симптоми (DRESS).

При лекувањето со метамизол се пријавени тешки кожни реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лекот придружена со еозинофилија и со системски симптоми (DRESS) (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**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## **4.9 Предозирање**

### Симптоми и знаци на предозирање

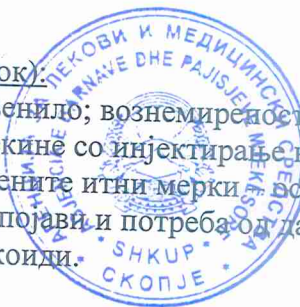
По акутно предозирање, забележани се следните симптоми: гадење, повраќање, абдоминална болка, нарушена бубрежна функција/акутна бубрежна инсуфициенција (на пр. под клиничка слика на интерстицијален нефритис) и, ретко, симптоми од централниот нервен систем (атаксија, сомноленција, кома, конвулзии), пад 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 непосредно внесување 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 – уртикарија и црвенило; вознемирност, главоболка, потење, мачнина) веднаш треба да се прекине со инјектирање на лекот. Мора да се обезбеди венски пристап. Покрај вообичаените итни мерки за 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  
**Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС):** N02BB02

### Механизам на дејство

Метамизолот е пиразолонски дериват од групата ненаркотични аналгетици. Поседува аналгетичко, антипиретичко, антиинфламаторно и спазмолитичко 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, какви што се брадикинин и хистамин. Антипиретичкото 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 (МАА). Биорасположливоста на МАА 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 МАА и до одредена мера на метаболитот 4-аминоантипирин (АА). АUC-вредноста за АА изнесува околу 25 % од АUC-вредноста за МАА. Метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формилантипирин (ФАА) се делумно фармаколошки неактивни. Важно е да се спомне 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 ФАА 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 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 % ААА и 23±4 % ФАА. Реналниот клиренс по поединечна доза од 1 g метамизол изнесува 5 ml/min±2 ml/min за МАА; 38 ml/min±13 ml/min за АА; 61 ml/min±8 ml/min за ААА и 49 ml/min±5 ml/min за ФАА. Полуживотот во плазмата е 2,7±0,5 часа за МАА; 3,7±1,3 часа за АА; 9,5±1,5 часа за ААА и 11,2±1,5 часа за ФАА.

### Повозрасни лица



При терапија, кај повозрасните пациенти АУС 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 AA 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 лекот**

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 супхронична 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 натрупвање 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

Пет години.

### 6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

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

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистери (Al/PVC). Блистер содржи 10 таблети.  
Кутијата содржи 10 (1 блистер) и упатство за корисникот.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.  
Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## 7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје  
бул. Александар Македонски бр. 12  
1 000 Скопје, Република Северна Македонија  
тел.: +389 2 3 104 000  
факс: +389 2 3 104 021  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

### 8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

### 9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

### 10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2025

