

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Analgin UNION, tableta, 500 mg
Pakovanje: blister, 1x10 tableta

Proizvođač: **UNION-MEDIC D.O.O. NOVI SAD**

Adresa: **Pančevačka bb, Zrenjanin, Republika Srbija**

Podnosilac zahteva: **UNION-MEDIC D.O.O. NOVI SAD**

Adresa: **Arhimandrita Jovana Rajića 2, Novi Sad**

1. IME LEKA

Analgin UNION, 500 mg, tableta

INN: metamizol-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg metamizol-natrijum, monohidrata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 55,35 mg laktoza, monohidrata.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete, bele do slabo žućkaste boje, sa utisnutom podeonom crtom sa jedne strane.

Podeona crta služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za delu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajna primena kod jakih bolova (posttraumatskih i postoperativnih), kada se terapija drugim neopioidnim analgeticima pokaže neuspešnom.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Po jedna tableta svakih 6-8 sati, izuzetno se može uzeti i po 2 tablete.

Maksimalno se dnevno može uzeti 8 tableta.

Stariji pacijenti i pacijenti sa smanjenim klirensom kreatinina

Kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina, potrebno je razmotriti primenu nižih doza leka, pošto ekskrecija metabolita metamizola može biti produžena.

Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega ili jetre

Imajući u vidu da je kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega ili jetre smanjena brzina eliminacije leka, potrebno je izbegavati ponavljanu primenu visokih doza leka.

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metamizol, druge derivate pirazolona ili na neku od pomoćnih supstanci leka (odnosi se i na pacijente, koji su npr. nakon primene ovih supstanci reagovali agranulocitozom);
- Primena leka kod pacijenata sa astmom uzrokovanom analgeticima ili poznatom preosetljivošću na analgetike koja se manifestuje urtikarijom i angioedemom, tj. kod pacijenata koji reaguju bronhospazmom ili ispoljavaju druge simptome anafilaktoidne reakcije pri primeni salicilata, paracetamola ili drugih neopioidnih analgetika kao što su npr. diklofenak, ibuprofen, indometacin ili naproksen;
- Poremećaj funkcije koštane srži (npr. nakon lečenja citostaticima) ili kod oboljenja hematopoeznog sistema;
- Genetski uslovljeni deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (opasnost od hemolize);
- Akutna intermitentna hepatična porfirija (opasnost zbog provociranja napada porfirije);
- Deca mlađa od 18 godina;
- Trudnoća i dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek može uzrokovati fatalnu agranulocitozu.
Ne primenjivati kod dece ispod 18 godina.

Posebno su ugroženi pacijenti koji ispoljavaju anafilaktoidne reakcije na metamizol, jer na isti način mogu reagovati i na druge neopioidne analgetike.

Takođe, pacijenti koji ispoljavaju anafilaktičku ili drugu imunološku reakciju (npr. agranulocitoza) na metamizol, naročito su ugroženi, jer na isti način mogu reagovati i na druge derivate pirazolona.

Ako se jave znaci agranulocitoze ili trombocitopenije (videti odeljak 4.8), mora se odmah obustaviti primena leka i izvršiti kontrola krvne slike (uključujući i leukocitarnu formulu). Preporuka je da se odmah, pre dobijanja rezultata laboratorijskih analiza, obustavi primena leka ako dođe do neočekivanog pogoršanja opšteg stanja, ukoliko temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promene na sluzokoži usne šupljine, nosa i ždrela. Pored toga, neophodno je raditi redovne testove krvi (kao i diferencijalne testove krvi) u slučaju dugotrajnog lečenja lekom Analgin UNION (videti odeljak 4.2. Doziranje i način primene).

Parenteralna primena leka je povezana sa većim rizikom od anafilaktičke odnosno anafilaktoidne reakcije.

Opasnost od eventualno teških anafilaktoidnih reakcija na lek Analgin UNION izrazito je povećana kod pacijenata sa:

-
- sindromom astme usled dejstva analgetika ili kod pacijenata sa intolerancijom na analgetike koja se manifestuje urtikarijom i/ili angioedemom (videti odeljak 4.3);
 - bronhijalnom astmom, naročito ako istovremeno imaju rinosinuzitis i nosne polipe;
 - hroničnom urtikarijom;
 - intolerancijom na boje (npr. tartrazin) ili konzervanse (npr. benzoati);
 - intolerancijom na alkohol. Takvi pacijenti reaguju već na male količine alkoholnih pića sa simptomima kao što su kijanje, suzenje očiju i jako crvenilo lica. Takva intolerancija na alkohol može ukazivati na do tada nedijagnostikovani sindrom astme usled dejstva analgetika (videti odeljak 4.3).

Lek može izazvati teške kožne reakcije preosetljivosti *Stevens-Johnson-ov* sindrom i *Lyell-ov* sindrom (toksična epidermalna nekroliza). Preporuka je da se odmah obustavi primena leka ako dođe do pojave znakova i simptoma *Stevens-Johnson-ovog* sindrom ili *Lyell-ovog* sindroma (npr. veoma progresivan osip na koži, često sa plikovima i lezijama sluzokože). Pacijente koji uzimaju lek Analgin UNION treba upozoriti na pomenute znake i simptome i posavetovati ih da pažljivo prate reakcije na koži, posebno tokom prve nedelje terapije.

Lek može izazvati hipotenzivnu reakciju koja može zavisiti od doze (videti odeljak 4.8). Treba imati u vidu da je veća mogućnost nastanka hipotenzije kod parenteralne nego kod oralne primene.

Opasnost od nastanka hipotenzije je takođe povećana kod:

- suviše brze intravenske injekcije;
- pacijenata sa npr. već postojećom hipotenzijom, hipovolemijom ili dehidratacijom, poremećajem cirkulacije ili početkom cirkulatornog šoka (npr. kod pacijenata sa infarktom miokarda ili politraumom);
- pacijenata sa visokom temperaturom.

Kod ovih pacijenata je neophodno precizno utvrditi indikaciju kao i strogo kontrolisati njihovo zdravstveno stanje. U cilju smanjenja rizika od hipotenzivne reakcije treba preduzeti određene preventivne mere (stabilizacija krvotoka).

Samo uz redovan nadzor hemodinamskih parametara lek sme da se primenjuje kod pacijenata kod kojih po svaku cenu treba izbeći nastanak hipotenzije, kao npr. kod teške koronarne srčane bolesti ili relevantnih stenoza moždanih krvnih sudova.

Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, lek se može primeniti samo nakon stroge procene koristi i rizika i odgovarajućih mera opreza.

Pre primene leka od pacijenta se moraju uzeti odgovarajući podaci. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od anafilaktoidnih reakcija, lek sme da se koristi samo nakon procene mogućih rizika u odnosu na očekivanu korist. Ukoliko se metamizol primenjuje u takvim slučajevima, pacijent treba da je pod strogim lekarskim nadzorom uz obezbeđene mere za urgentnu pomoć.

Lek Analgin UNION sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metamizol može uticati na smanjenje koncentracije ciklosporina u serumu, te se stoga njegove vrednosti moraju kontrolisati ukoliko se ova dva leka istovremeno primenjuju.

U slučaju istovremene primene metamizola i hlorpromazina može nastati teška hipotermija.

Pri istovremenoj primeni, metamizol može smanjiti efekat inhibicije agregacije trombocita niskih doza acetilsalicilne kiseline. Stoga metamizol treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji koriste niske doze acetilsalicilne kiseline za kardioprotektivno dejstvo.

Metamizol može uticati na smanjenje koncentracije bupropiona u serumu, te stoga ova dva leka istovremeno treba primenjivati sa oprezom.

Ako se pirazolonski derivati uzimaju istovremeno sa alkoholom, oralnim antidijabeticima, kumarinskim antikoagulansima, klopidogrelom, niskomolekularnim heparinom, kortikosteroidima, indometacinom, penicilinom i sulfonamidom, dolazi do produženja delovanja ovih lekova.

Fenilbutazon, hipnotici i sedativi smanjuju učinak metamizol-natrijuma.

Poznato je da može doći do uzajamnog dejstva pirazolonskih analgetika sa litijumom, i metotreksatom, pri čemu dolazi do povećanja koncentracije ovih lekova u krvi i potenciranja njihovih toksičnih efekata.

Pirazolonski derivati mogu dovesti do promena u efikasnosti antihipertenziva i diuretika. Nije poznato u kojoj meri tome doprinosi metamizol.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Primena metamizola je kontraindikovana tokom trudnoće i dojenja.

Metamizol prelazi u mleko dojilja i može uzrokovati neželjene efekte kod beba. Zabeležena je pojava cijanoze kod odojčadi čije su majke primale metamizol.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Metamizol u preporučenim dozama nema uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pojava neželjenih reakcija na terapiju metamizolom i učestalost su definisani kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nije poznato (učestalost na osnovu raspoloživih podataka se ne može proceniti).

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

Retko: leukopenija

Veoma retko: agranulocitoza, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom ili trombocitopenija. Ove reakcije su verovatno imunološki uslovljene. One se mogu javiti čak i ako je lek ranije primenjivan bez komplikacija.

Nije poznato: aplastična anemija, pancitopenija, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom.

Postoje pojedinačne indicije, po kojima rizik od nastajanja agranulocitoze može biti povećan, ukoliko se lek primenjuje duže od nedelju dana.

Agranulocitoza se manifestuje visokom temperaturom, groznicom, bolovima u grlu, tegobama pri gutanju kao i zapaljenjem u predelu usne šupljine, nosa, ždrela i genitalnog ili analnog predela. Kod pacijenata koji primaju antibiotike, ovi znaci mogu biti minimalno izraženi. Otok limfnih žlezda ili slezine je neznan ili sasvim izostaje. Sedimentacija krvi je jako ubrzana, broj granulocita je znatno smanjen ili oni u potpunosti nedostaju. Nalazi za hemoglobin, eritrocite i trombocite, uglavnom (ali ne uvek) pokazuju normalne vrednosti.

Za terapiju je od odlučujućeg značaja trenutno obustavljanje primene leka. Preporuka je da se odmah, pre dobijanja rezultata laboratorijskih analiza, obustavi primena leka ako dođe do neočekivanog pogoršanja opšteg stanja, ukoliko temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promene na sluzokoži usta, nosa i ždrela.

Imunološki poremećaji:

Retko: anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije, naročito nakon parenteralne aplikacije.

Veoma retko: sindrom astme indukovano analgeticima.

Nije poznato: anafilaktički šok.

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti tokom primene odnosno neposredno posle aplikacije injekcije, ali i nekoliko sati kasnije. One se najčešće javljaju tokom prvog sata nakon primene leka.

Lakše alergijske reakcije se manifestuju tipično kao peckanje očiju, kašalj, curenje iz nosa, kihanje, osećaj teskobe u grudima, promene na koži i sluzokoži (svrab, peckanje, žarenje, crvenilo, edem, urtikarija), otežano disanje i ređe kao gastrointestinalne tegobe (mučnina i abdominalne kolike).

Navedene reakcije mogu preći u teže oblike sa generalizovanom urtikarijom, teškim angioedemom (i u predelu larinksa), teškim bronhospazmom, poremećajima srčanog ritma, padom krvnog pritiska (ponekad i sa prethodnim rastom krvnog pritiska) i cirkulatornim šokom.

Iz navedenih razloga u slučaju pojave reakcija na koži treba odmah obustaviti primenu leka.

Kod pacijenata sa sindromom astme usled dejstva analgetika, reakcije preosetljivosti se ispoljavaju tipično u vidu astmatičnih napada.

Kardiološki poremećaji:

Broj rešenja: 515-01-00261-16-001 od 14.10.2016. za lek Analgin UNION, tablete, 10 x (500 mg)

Nije poznato: Kounis-ov sindrom

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: hipotenzivna reakcija u toku i nakon primene leka, koja može biti farmakološki uslovljena i nije praćena drugim znacima anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije. Takva reakcija retko može dovesti do značajne hipotenzije koja bi ugrozila život pacijenta.

Rizik od hipotenzije može biti povećan u slučaju hiperpireksije ili suviše brzog ubrizgavanja injekcije u venu. I kod hiperpireksije, u zavisnosti od primenjene doze leka, može doći do kritičnog pada krvnog pritiska bez drugih znakova reakcije preosetljivosti.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: fiksni egzantem;

Retko: makulopapulozni egzantemi;

Veoma retko: Stevens-Johnson-ov sindrom, Lyell-ov sindrom.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

Veoma retko: akutno pogoršanje funkcije bubrega, pri čemu se veoma retko može razviti proteinurija, oligo- ili anurija, odnosno akutna bubrežna insuficijencija; akutni intersticijalni nefritis.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Posle primene veoma visokih doza leka Analgin UNION, izlučivanje rubazonske kiseline (produkt metabolizma metamizola) može prouzrokovati crvenu prebojenost urina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Kod akutnog predoziranja može doći do pojave mučnine, povraćanja, bolova u predelu abdomena, oštećenja funkcije bubrega/akutna bubrežna insuficijencija (npr. intersticijalni nefritis), a retko i pojave simptoma od strane CNS-a (vrtoglavica, somnolencija, koma, grčevi). Takođe se javlja i pad krvnog pritiska, koji može dovesti do šoka i poremećaja srčanog ritma u vidu tahikardije. Posle primene veoma visokih doza, izlučivanje rubazonske kiseline (produkt metabolizma) može prouzrokovati crvenu prebojenost urina.

Terapijske mere:

Za metamizol nije poznat specifičan antidot. Ukoliko je od aplikacije metamizola prošlo malo vremena, može se pokušati sa merama za ograničavanje resorpcije leka primenom npr. aktivnog uglja. Glavni metabolit (4-N-metilamino antipirin) se može eliminisati hemodijalizom, hemofiltracijom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme. Terapija intoksikacije, kao i prevencija teških komplikacija, može iziskivati opštu i specijalnu intenzivnu kontrolu i lečenje.

Hitne mere kod teških reakcija preosetljivosti (stanje šoka):

Kod prvih znakova (npr. kožne reakcije u vidu urtikarije i naleta crvenila, uznemirenost, glavobolja, znojenje, muka) treba prekinuti primenu injekcije. Kanilu ostaviti u veni ili napraviti pristup veni. Pored uobičajenih urgentnih mera kao što su spuštanje glave i gornjeg dela tela, oslobađanje disajnih puteva i primena kiseonika, može se javiti potreba za nadoknadom volumena kao i za primenom simpatomimetika ili glukokortikoida.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali analgetici i antipiretici. Pirazoloni.

ATC kod: N02BB02

Metamizol-natrijum je derivat pirazolona i poseduje analgetički, antipiretički i spazmolitički efekat. Mehanizam delovanja nije u potpunosti objašnjen. Neki eksperimentalni rezultati su pokazali da metamizol i glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) imaju centralni i periferni mehanizam delovanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Metamizol se, nakon oralne primene, kompletno hidrolizuje do farmakološki aktivnog metabolita 4-N-metilaminoantipirina (MAA). Biološka raspoloživost MAA iznosi oko 90% i neznatno je viša nakon oralne primene nego nakon parenteralne primene. Istovremena primena hrane sa lekom nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku metamizola.

Klinička efikasnost je zasnovana uglavnom na MAA, a u nekom stepenu i na metabolitu 4-aminoantipirin (AA). Vrednost PIK za AA iznosi 25% od vrednosti PIK za MAA.

Metaboliti 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-N-formilaminoantipirin (FAA) nisu farmakološki aktivni.

Treba napomenuti da svi metaboliti imaju nelinearnu farmakokinetiku. Klinički značaj ovog fenomena je nepoznat. U kratkoročnoj terapiji, akumulacija metabolita je od manjeg značaja. Vezivanje za proteine plazme iznosi 58% za MAA, za AA 48%, 18% za FAA i 14% za AAA.

Nakon intravenske primene, poluvreme eliminacije metamizola iznosi oko 14 minuta. Oko 96% radioaktivno obeležene doze se izlučuje putem bubrega nakon intravenske primene i oko 4% putem fecesa. Nakon primene pojedinačne oralne doze, identifikovano je 85% metabolita izlučenih urinom. Od ovih je bilo 3±1% MAA, 6±3% AA, 26±8% AAA i 23±4% FAA. Renalni klirens nakon primene pojedinačne oralne doze 1 g metamizola za MAA iznosio je 5±2 mL/min 38±13 mL/min za AA, 61±8 mL/min za AAA i 49±5 mL/min za FAA. Poluvremena eliminacije za metabolite su bila 2,7±0,5 sati za MAA, 3,7±1,3 sati za AA, 9,5±1,5 sati za AAA i 11,2±1,5 sati za FAA.

U lečenju starijih pacijenata, vrednost PIK se povećava od 2 do 3 puta. Nakon primene pojedinačne oralne doze kod pacijenata sa cirozom jetre poluvreme eliminacije MAA i FAA se povećava 3 puta, dok se poluvreme eliminacije AA i AAA nije povećavalo u istom opsegu. Kod ovih pacijenata je potrebno izbegavati primenu visokih doza.

Dostupni podaci kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom pokazuju smanjen stepen eliminacije nekih metabolita (AAA i FAA). Zato je kod ovih pacijenata potrebno izbegavati primenu visokih doza.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Sprovedene su studije subhronične i hronične toksičnosti na različitim vrstama životinja. Kod pacova koji su 6 meseci oralno primali dozu od 100 do 900 mg metamizola po kg telesne mase, prilikom primene najviših doza (900 mg po kg telesne mase), posle 13 nedelja došlo je do porasta retikulocita i Heinz-ovih tela.

Psi su u periodu od šest meseci, primali metamizol u dozama od 30 do 600 mg po kg telesne mase. Dozno zavisni efekti, hemolitička anemija, kao i funkcionalne promene bubrega i jetre, su zabeleženi prilikom primene doze od 300 mg/kg telesne mase. Postoje suprotstavljeni rezultati za metamizol u *in vitro* i *in vivo* studijama, proizvedeni u istim test sistemima. U dugoročnim studijama, kod pacova nije zabeležen potencijal za nastanak tumora. U dve od tri dugoročne studije na miševima, prilikom primene visokih doza primećena je povećana incidenca pojave hepatocelularnog adenoma. Studije embriotoksičnosti na pacovima i zečevima nisu pokazale pojavu teratogenih efekata, ali su kod zečeva primećeni embrioletalni efekti pri primeni doze od 100 mg po kg telesne mase, pri čemu nisu zabeleženi toksični efekti po majku. Kod pacova su se javili embrioletalni efekti pri prvoj toksičnoj dozi za majku.

Dnevne doze iznad 100 mg/kg kod pacova dovele su do produženja gestacije i do poremećaja prilikom porođaja sa povećanim mortalitetom majke i mladunaca. Testovi plodnosti su pokazali blago smanjenje stope trudnoće roditeljske generacije u dozi iznad 250mg/kg/dan. Plodnost F1 generacije nije promenjena.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Talk;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Čuvati van domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister, koji sadrži 10 tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 10 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-00261-16-001 od 14.10.2016. za lek Analgin UNION, tablete, 10 x (500 mg)

UNION – MEDIC D.O.O. NOVI SAD
Arhimandrita Jovana Rajića 2, Novi Sad

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 515-01-00261-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 14.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2016.