

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Novalgetol[®], 2,5 g/5 mL, rastvor za injekciju
INN: metamizol-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL rastvora za injekciju sadrži 2,5 g metamizol-natrijum, bezvodni u obliku metamizol-natrijum, monohidrata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum-sulfit, bezvodni; natrijum-metabisulfit.

5 mL rastvora za injekciju sadrži 7,75 mmol (178,25 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do bleđožut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Akutni, jaki bolovi nakon povreda ili operacija;
- Kolike;
- Bolovi kod pacijenata obolelih od malignih bolesti (Kancerski bolovi)
- Ostali akutni ili hronični jaki bolovi, ukoliko nisu indikovane druge terapijske mere;
- Visoka telesna temperatura, koja ne reaguje na druge mere.

Parenteralna primena je indikovana samo ukoliko nije moguća oralna primena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje zavisi od intenziteta bolova ili telesne temperature i individualne osetljivosti na lek. Treba izabrati najnižu dozu, kojom se kontroliše bol i telesnu temperatura.

Za decu i adolescente do 14 godina starosti, može se primeniti pojedinačna doza od 8-16 mg po kilogramu telesne mase. U slučaju povišene telesne temperature, za decu je uglavnom dovoljna doza od 10 mg metamizola po kilogramu telesne mase.

Kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 15 godina (telesna masa > 53 kg) može se primeniti do 1000 mg u pojedinačnoj dozi. U zavisnosti od maksimalne dnevne doze, pojedinačna doza se može primeniti do 4 puta dnevno, na svakih 6-8 sati.

Značajno dejstvo se može očekivati 30 minuta nakon parenteralne primene leka.

Kako bi se izbegla hipotenzivna reakcija, intravenska injekcija se mora primenjivati veoma sporo.

Sledeća tabela sa dozama sadrži preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze u zavisnosti od uzrasta i telesne mase:

Telesna masa		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	uzrast	mL	mg	mL	mg
5-8	3-11 meseci	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 godine	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 godina	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 godina	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 godina	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 godina	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
>53	≥ 15 godina	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

* U slučaju potrebe, pojedinačna doza se može povećati na 5 mL (odgovara 2500 mg metamizol-natrijuma), a dnevna doza na 10 mL (odgovara 5000 mg metamizol-natrijuma).

Primena leka Novalgetol rastvora za injekciju kod odojčadi mlađe od 3 meseca se ne preporučuje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti, pacijenti slabijeg opšteg stanja i smanjenog klirensa kreatinina

Kod ovih pacijenata bi trebalo smanjiti dozu, jer izlučivanje produkata metabolizma leka može biti produženo.

Smanjena funkcija bubrega ili jetre

Pošto je kod smanjene funkcije bubrega ili jetre smanjena brzina eliminacije leka, trebalo bi izbegavati ponovljenu primenu visokih doza. U slučaju kratkotrajne primene, nije neophodno smanjenje doze. Nema dovoljno iskustva sa dugotrajnom primenom leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Trajanje primene

Trajanje primene zavisi od vrste i težine oboljenja. Kod dugotrajne terapije, neophodne su redovne kontrole krvne slike uključujući i leukocitarnu formulu.

Način primene

Intravenska ili intramuskularna primena

Način upotrebe zavisi od željenog terapijskog dejstva i stanja pacijenta. U mnogim slučajevima je dovoljna oralna primena leka da bi se postigao zadovoljavajući efekat. Ukoliko je neophodno brzo dejstvo ili ako nije indikovana oralna odnosno rektalna primena, preporučuje se intravenska ili intramuskularna injekcija leka Novalgetol. Trideset do šezdeset minuta posle oralnog i 30 minuta posle parenteralnog davanja, može da se očekuje značajno dejstvo leka. Pri izboru načina primene treba imati u vidu da je parenteralna primena lekova povezana sa većim rizikom od anafilaktičnih odnosno anafilaktoidnih reakcija.

Injekcioni rastvor se ubrizgava u venu ili mišić. U mišić uvek treba ubrizgati rastvor, koji je zagrejan do temperature tela.

Lek Novalgetol rastvor za injekciju se može mešati odnosno razblažiti sa 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili Ringer-laktata. Pošto su takve mešavine samo ograničeno stabilne, moraju se odmah primeniti.

Zbog moguće inkompatibilnosti, ne preporučuje se da se lek Novalgetol rastvor za injekciju primenjuje zajedno sa drugim lekovima.

Mere bezbednosti kod injektiranja

Za primenu pojedinačne doze više od 2 mL leka Novalgetol (odgovara 1000 mg metamizol-natrijuma), potrebno je naročito pažljivo postavljanje indikacije, jer postoji sumnja da kritični pad krvnog pritiska, koji nije uslovljen alergijom, zavisi od doze.

Parenteralno se lek Novalgetol mora davati pacijentu dok leži i obavezno uz lekarski nadzor.

Da bi se minimizovala opasnost od hipotenzivne reakcije i da bi se obezbedila mogućnost prekida primene kod prvih znakova anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, intravenska injekcija mora biti vrlo spora, tj. ne brža od 1 mL (odgovara 500 mg metamizol-natrijuma) u minuti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metamizol, druge derivate pirazolona ili pirazolidina (odnosi se i na pacijente, koji su npr. nakon primene ovih supstanci ispoljili agranulocitozu ili ozbiljnu kožnu reakciju; videti odeljke 4.4 i 4.8);
- Preosetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1
- 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 (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) 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);
- Treći trimestar trudnoće
- Hipotenzija i poremećaj cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek sadrži metamizol koji je derivat pirazolona i koji može uzrokovati retku, ali ponekad fatalnu agranulocitozu i šok (videti odeljak 4.8).

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

Pacijenti koji ispoljavaju anafilaktičku ili drugu imunsku reakciju (npr. agranulocitoza) na metamizol, naročito su ugroženi, jer na isti način mogu reagovati i na druge pirazolone i pirazolidine .

Takođe, pacijenti koji ispoljavaju anafilaktičku ili drugu imunsku reakciju na druge pirazolone, pirazolidine i ostale neopioidne analgetike imaju veći rizik od nastanka iste reakcije nakon primene metamizola.

Agranulocitoza

Ako se jave znaci neutropenije (<1500 neutrofila/mm³), mora se odmah obustaviti primena leka i vršiti kontrola krvne slike, sve dok se ne normalizuje.

Preporuka je da se odmah obustavi primena leka ako dođe do pojave sledećih simptoma i znakova: neočekivano pogoršanje opšteg stanja (uključujući povišenu temperaturu, groznicu, bolove u grlu, otežano gutanje), ukoliko telesna temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promene na sluzokoži usne šupljine, nosa i ždrele ili sluzokoži genitalne i analne regije. Primena leka mora se odmah obustaviti i sprovesti kontrola krvne slike (uključujući leukocitarnu formulu). Prekinuti lečenje pre dobijanja rezultata laboratorijskih analiza (videti odeljak 4.8)

Trombocitopenija

Ako se jave znaci trombocitopenije, kao što su pojačana sklonost ka krvarenju i petehije na koži i sluznicama (videti odeljak 4.8), odmah treba prekinuti primenu leka Novalgetol i kontrolisati krvnu sliku (uključujući leukocitarnu formulu). Sa prekidom lečenja se ne sme čekati, bez obzira što nisu stigle laboratorijske analize.

Pancitopenija

Pri pojavi pancitopenije lečenje se mora odmah prekinuti i mora se nadzirati kompletna krvna slika do normalizacije (videti odeljak 4.8). Svim pacijentima se mora dati uputstvo da se odmah jave lekaru, ukoliko

se tokom lečenja pojave znaci bolesti i simptomi, koji ukazuju na diskraziju krvi (npr. opšta nelagoda, infekcija, uporna telesna temperatura, modrice, krvarenja, bledilo).

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Prilikom izbora načina primene treba voditi računa o tome da je parenteralna primena leka povezana sa većim rizikom od anafilaktičke, odnosno anafilaktoidne reakcije (videti odeljak 4.2 „Mere bezbednosti kod injektiranja“).

Opasnost od eventualno teških anafilaktoidnih reakcija na lek NOVALGETOL 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. tatrazin) odnosno sredstva za konzerviranje (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 nedijagnostikovan sindrom astme usled dejstva analgetika (videti odeljak 4.3).

Do anafilaktičnog šoka može doći pretežno kod osetljivih pacijenata. Stoga je neophodan poseban oprez prilikom primene leka kod pacijenata sa astmom ili atopijom.

Pre primene injekcije 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 (videti odeljak 4.3). Ukoliko se metamizol primenjuje u takvim slučajevima, pacijent treba da je pod strogim lekarskim nadzorom uz obezbeđene mere za urgentnu pomoć.

Teške reakcije kože

Kod primene metamizola postoje prijave ozbiljnih reakcija kože koje mogu ugroziti život, (engl. *severe life-threatening cutaneous adverse reactions, SCAR*), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lek sa eozinofiljom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*).

Pacijentima treba ukazati na znakove i simptome, i pažljivo ih pratiti zbog pojave kožnih reakcija. Ukoliko se razvijaju simptomi koji ukazuju na pojavu kožnih reakcija, terapija lekom Novalgetol se mora odmah prekinuti i nikada se više ne sme ponoviti (videti odeljak 4.3).

Oštećenja jetre povezana sa upotrebom leka

Nakon nekoliko dana do nekoliko meseci od početka lečenja, prijavljeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog porekla kod pacijenata na terapiji metamizolom.

Znaci i simptomi obuhvataju povišene enzime jetre u serumu sa žuticom ili bez nje, često u kontekstu drugih reakcija preosetljivosti na lek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, groznica (povišena telesna temperatura) i eozinofilija) ili popraćene simptomima autoimunog hepatitisa. Većina pacijenata se oporavila nakon prekida lečenja metamizolom. Međutim, u izolovanim slučajevima zabeženo je napredovanje do akutne insuficijencije jetre, koja zahteva transplantaciju jetre.

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

U slučaju pojave simptoma koji ukazuju na oštećenje jetre, pacijente treba uputiti da se obrate svom lekaru. Kod takvih pacijenata treba prekinuti primenu metamizola i proceniti funkciju jetre.

Metamizol se ne sme ponovno uvoditi kod pacijenata kod kojih je došlo do oštećenja jetre tokom lečenja metamizolom, a za koje nije utvrđen nijedan drugi uzrok koji je doveo do tog oštećenja.

Izolovane hipotenzivne reakcije

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 (videti odeljak 4.2);
- 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 telesnom temperaturom.

Kod ovih pacijenata je neophodno precizno utvrditi indikaciju (videti odeljak 4.3), kao i strogo kontrolisati njihovo zdravstveno stanje. U cilju smanjenja rizika od hipotenzivne reakcije treba preduzeti određene preventivne mere (stabilizacija cirkulacije).

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 (videti odeljak 4.2).

Lek Novalgetol, rastvor za injekciju sadrži 7,75 mmol (178,25 mg) natrijuma u 5 mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe leka kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Ovaj lek sadrži pomoćne supstance natrijum-sulfit, bezvodni i natrijum-metabisulfit, koje retko mogu izazvati teške reakcije hipersenzitivnosti i bronhospazam.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol može indukovati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4. Istovremena primena metamizola sa bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzrokovati smanjenje koncentracije ovih lekova u plazmi sa potencijalnim smanjenjem kliničke efikasnosti. Stoga se preporučuje oprez kada se istovremeno primenjuje metamizol; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili koncentraciju leka.

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

Dodatak metamizola metotreksatu može pojačati hematotoksičnost metotreksata, naročito kod starijih pacijenata. Stoga ovu kombinaciju treba izbegavati.

Metamizol može smanjiti dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj upotrebi. Metamizol bi trebalo pažljivo upotrebljavati kod pacijenata koji uzimaju malu dozu acetilsalicilne kiseline radi zaštite srca.

Za grupu pirazolona je poznato da može doći do interakcija sa oralnim antikoagulansima, kaptoprilom, litijumom i triamterenom, kao i do promene dejstva antihipertenzivnih lekova i diuretika. Nije poznato do koje mere i sam metamizol dovodi do ovih interakcija.

Uticaj na metode ispitivanja

Pri lečenju metamizolom kod pacijenata su uočeni poremećaji u laboratorijsko dijagnostičkim ispitivanjima koji se zasnivaju na Trinder reakciji odnosno reakcijama sličnim Trinderu (npr. određivanje vrednosti kreatinina, triglicerida, HDL-holesterola ili mokraćne kiseline).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primeni metamizola kod trudnica.

Na osnovu objavljenih podataka o trudnicama koje su u toku prvog trimestra bile izložene metamizolu (n=568), nema dokaza o teratogenom ili embriotoksičnom efektu. U odabranim slučajevima primena pojedinačne doze metamizola tokom prvog i drugog trimestra trudnoće može biti prihvatljiva, ako nema drugih terapijskih mogućnosti. Ipak, uopšteno posmatrano, primena metamizola tokom prvog i drugog trimestra trudnoće se ne preporučuje. Upotreba u trećem trimestru povezana je sa znacima fetotoksičnosti (oštećenje funkcije bubrega i zatvaranje duktusa arteriosususa), zbog čega je primena metamizola kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3). U slučaju nenamerne primene metamizola

u trećem trimestru, neophodna je kontrola amnionske tečnosti i duktusa arteriosusa putem ultrazvuka i ehokardiografije ploda. Iako je metamizol samo slab inhibitor sinteze prostaglandina, ne može se isključiti mogućnost nastanka perinatalne komplikacije usled smanjenja agregacije trombocita deteta i majke.

Metamizole prolazi placentnu barijeru.

U studijama na životinjama, metamizol pokazuje reproduktivnu toksičnost ali ne i teratogenost (videti odeljak 5.3)

Dojenje

Razgradni produkti metamizola prolaze u humano mleko u značajnoj količini, tako da se ne može isključiti postojanje rizika za odojče. Posebno se mora izbegavati ponavljana primena metamizola kod dojilja. U slučaju jednokratne primene leka, majku treba savetovati da ne doji dete 48 sati nakon primene leka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Za preporučene doze nije poznat uticaj leka na koncentraciju i sposobnost reagovanja. Međutim, radi opreznosti, barem u slučaju primene većih doza, treba imati u vidu mogućnost uticaja leka na psihofizičku sposobnost pacijenata, te u tom slučaju ne treba rukovati mašinama, voziti i vršiti ostale opasne radnje. Ovo naročito važi u slučaju sadejstva sa alkoholom.

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

nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Retko: leukopenija;

Veoma retko: agranulocitoza, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, trombocitopenija;

Nepoznato: aplastična anemija, pancitopenija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Ove reakcije se mogu javiti čak i ako je lek u ranijim prilikama primenjivan bez komplikacija.

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

Agranulocitoza ne zavisi od doze i može se pojaviti u svakom trenutku lečenja. Manifestuje se visokom telesnom temperaturom, drhtavicom, bolovima u grlu, tegobama pri gutanju kao i zapaljenjem sluzokože u predelu usne šupljine, nosa, ždrela i genitalno-analnoj regiji. Kod pacijenata koji primaju antibiotike, ovi znaci mogu biti minimalno izraženi. Otok limfnih žlezda ili slezine je neznatan 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 (videti odeljak 4.4).

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 telesna temperatura ne spada ili se vraća, ili se javljaju bolne promene na sluzokoži usta, nosa i ždrela.

Tipični znaci trombocitopenije obuhvataju pojačanu sklonost ka krvarenju i petehijama na koži i sluzokožama.

Kod pojave pancitopenije, lečenje treba prekinuti odmah i kontrolisati kompletnu krvnu sliku, dok se ne normalizuje (videti odeljak 4.4.).

Poremećaji imunskog sistema:

Retko: anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije*;

Veoma retko: sindrom astme indukovano analgeticima;

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

Nepoznato: anafilaktički šok*.

*Ove reakcije se mogu pojaviti, naročito nakon parenteralne primene leka, mogu biti teške i opasne po život, a u nekim slučajevima se čak mogu završiti smrtnim ishodom. One se mogu pojaviti i kada je metamizol ranije primenjivan bez komplikacija.

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 obično manifestuju promenama na koži i sluzokoži (svrab, peckanje, crvenilo, edem, urtikarija), otežano disanje i ređe kao gastrointestinalne probleme.

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), cirkulatornim šokom.

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

Kardiološki poremećaji:

Nepoznato: Kounisov sindrom.

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: hipotenzivna reakcija u toku i nakon primene leka, koja može biti farmakološki uslovljena i nije praćena drugim znacima anafilaktoidne ili anafilaktične reakcije. Takva reakcija može dovesti do značajne hipotenzije. Brza intravenska injekcija povećava rizik od hipotenzivne reakcije.

I kod hiperpireksije, u zavisnosti od primenjene doze leka, može doći do kritičnog pada krvnog pritiska bez drugih znakova reakcije preosetljivosti.

Gastrointestinalni poremećaji:

Nepoznato: Zabeleženi su slučajevi gastrointestinalnih krvarenja.

Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznato: Oštećenje jetre uzrokovano lekom, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene enzime jetre (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: fiksni egzantem od lekova;

Retko: osip (npr. makulopapulozni egzantemi);

Veoma retko: *Stevens-Johnson-ov* ili *toksična epidermalna nekroliza* (*prekinuti lečenje, videti odeljak 4.4*);

Nepoznato: reakcija na lek sa eozinofiljom i sistemskim simptomima (*DRESS sindrom, videti odeljak 4.4*).

Poremećaji 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

Usled primene injekcija mogu se javiti bolovi na mestu uboda i lokalne reakcije, veoma retko flebitis.

Zabeležena je i crvena prebojenost urina, što potiče od bezopasnog metabolita metamizola - rubazonske kiseline, koji je prisutan u niskoj koncentraciji.

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/akutne bubrežne insuficijencije (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 stanja šoka i poremećaja srčanog ritma u vidu tahikardije. Posle primene veoma velikih 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 ograničavanje ulaska u telo merama primarne detoksikacije (npr. ispiranje želuca) ili 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 zahtevati opšte i specifične mere parćenja i lečenje u jedinici intenzivne nege.

Hitne mere kod teških reakcija preosetljivosti (stanje šoka):

Kod prvih znakova (npr. kožne reakcije u vidu urtikarije i naleta crvenila, uznemirenosti, glavobolje, znojenja, mučnine) 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: Analgetici; Ostali analgetici i antipiretici; Pirazoloni

ATC šifra: N02BB02

Metamizol je derivat pirazolona koji ispoljava analgetičko, antipiretičko i spazmolitičko dejstvo. Mehanizam dejstva nije sasvim razjašnjen. Rezultati nekih ispitivanja pokazuju da metamizol i njegov glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) verovatno ispoljavaju kako centralni, tako i periferni mehanizam dejstva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Metamizol se nakon oralne primene u potpunosti hidrolizuje do farmakološki aktivnog 4-N-metilaminoantipirina (MAA). Bioraspoloživost MAA je oko 90% i nakon oralne primene je nešto veća nego nakon parenteralne aplikacije leka. Istovremeno uzimanje obroka nema značajnog uticaja na kinetiku metamizola.

Glavni metabolit metamizola, MAA, nastavlja da se metabolizira u jetri oksidacijom i demetilacijom, praćeno acetilacijom.

Klinička efikasnost se zasniva uglavnom na MAA, u izvesnoj meri i na metabolitu 4-aminoantipirinu (AA). Vrednosti PIK za AA iznose 25% PIK vrednosti za MAA. Metaboliti 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-N-formilaminoantipirin (FAA) su naizgled farmakološki neaktivni. Treba obratiti pažnju na činjenicu da nemaju svi metaboliti linearnu farmakokinetiku. Klinički značaj ovog fenomena nije poznat. Kod kratkotrajnog lećenja, akumulacija metabolita je od neznatnog značaja.

Metamizol prolazi placentu. Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mleko.

Vezivanje za proteine plazme iznosi 58% za MAA, 48% za AA, 18% za FAA i 14% za AAA.

Poluvreme eliminacije iz plazme nakon intravenske aplikacije za metamizol iznosi 14 minuta. Oko 96% doze leka (markiranog radioaktivnim izotopom) nalazi se u urinu posle intravenske aplikacije i oko 6% u fecesu. Nakon oralne pojedinačne doze je identifikovano 85% metabolita, izlučenih u urinu. Od toga su $3 \pm 1\%$ bili MAA, $6 \pm 3\%$ AA, $26 \pm 8\%$ AAA i $23 \pm 4\%$ FAA. Renalni klirens nakon pojedinačne oralne doze 1 g metamizola iznosio je za MAA 5 ± 2 mL/min, za AA 38 ± 13 mL/min, za AAA 61 ± 8 mL/min i za FAA 49 ± 5 mL/min. Poluvreme eliminacije za svaki metabolit u plazmi iznosi $2,7 \pm 0,5$ sati za MAA, $3,7 \pm 1,3$ sata za AA, $9,5 \pm 1,5$ sati za AAA i $11,2 \pm 1,5$ sata za FAA.

Stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Prilikom lećenja starijih pacijenata vrednost PIK se povećava dvostruko ili čak trostruko. Nakon primene pojedinačne oralne doze kod pacijenata sa cirozom jetre, poluvreme eliminacije MAA i FAA se otprilike utrostručuje, dok se poluvreme eliminacije za AA i AAA ne povećava u istoj meri. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu visokih doza.

Deca i adolescenti

Deca pokazuju bržu eliminaciju metabolita nego odrasli.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Raspoloživi podaci o pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega pokazuju smanjenu brzinu eliminacije za neke metabolite (AAA i FAA), pa iz tog razloga i kod ovih pacijenata treba izbegavati visoke doze.

Bioraspoloživost

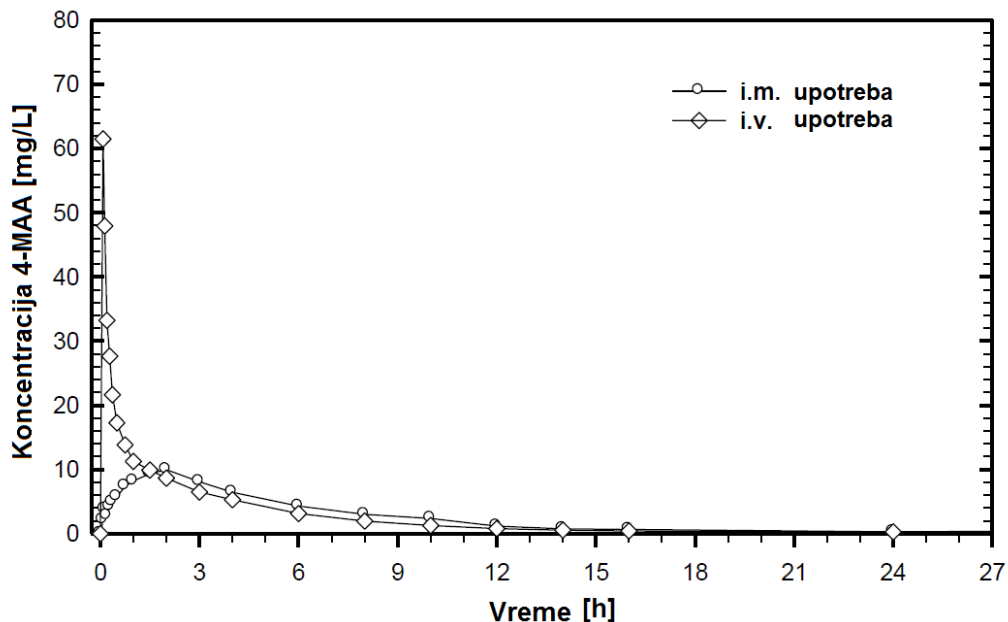
Ispitivanje biološke raspoloživosti sa metamizol-natrijum rastvorom za i.m. primenu, izvršeno 1989. godine kod 12 ispitanika, dalo je sledeće rezultate u poređenju sa referentnim preparatom (i.v. aplikacija tokom 2 minuta) za 4-MAA:

	i.m. (1 g)	i.v. (1 g)
Maksimalna koncentracija leka u plazmi (C_{max}) [mg/L]	$11,4 \pm 3,12$	$62,1 \pm 15,9$
Vreme maksimalne koncentracije leka u plazmi (t_{max}) [h]	$1,67 \pm 0,69$	$0,09 \pm 0,02$
Površina ispod krive koncentracija-vreme (PIK) [mg h/L]	$64,1 \pm 14,8$	$67,8 \pm 16,1$

(vrednosti u tabeli su prikazane kao srednja vrednost i standardno odstupanje)

Apsolutna bioraspoloživost metamizol-natrijum rastvora primenjenog i.m., mereno u odnosu na PIK vrednost za 4-MAA u plazmi, iznosi 87%.

Srednje koncentracije u plazmi u poređenju sa referentnim preparatom na dijagramu koncentracije u funkciji navedenog vremena:



5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sprovedene su studije subhronične i hronične toksičnosti na različitim životinjskim vrstama. Pacovi su 6 meseci primali metamizol *per os* u dozi od 100 do 900 mg/kg telesne mase. Posle 13 nedelja zabeleženo je povećanje broja retikulocita i *Heinz*-ovih telašaca pri najvišoj dozi od 900 mg/kg telesne mase.

Tokom 6 meseci psi su dobijali metamizol u dozama od 30 do 600 mg/kg telesne mase. U zavisnosti od doze, počev od 300 mg/kg telesne mase, zabeležena je hemolitička anemija kao i funkcionalne promene na bubrezima i jetri.

In vitro i *in vivo* ispitivanja sa metamizolom su pokazala oprečne rezultate u istim test-sistemima.

U dugoročnim studijama na pacovima metamizol nije ispoljio karcinogeni potencijal. U dve od tri dugoročne studije na miševima koji su primali visoke doze, primećeno je povećanje učestalosti nastanka hepatocelularnog adenoma.

Studije embriotoksičnosti na pacovima i kunićima nisu ukazale na teratogena dejstva leka. Embrioletalna dejstva su zapažena kod kunića koji su primali dnevnu dozu metamizola od 100 mg/kg telesne mase, koja još nije bila toksična za ženke. Kod pacova su se javljala embrioletalna dejstva nakon doza koje su bile u opsegu toksičnosti zaženku. Dnevne doze iznad 100 mg/kg telesne mase kod pacova su uticale na produženje gestacijskog perioda i ugrožavale sam proces porođaja sa povećanom smrtnošću i potomstva i ženke.

Studije fertiliteta su pokazale blago smanjenu stopu začeća pri dnevnoj dozi preko 250 mg/kg telesne mase. Fertilitet sledeće generacije nije bio ugrožen.

Metaboliti metamizola se izlučuju u majčino mleko. Nema iskustava o njihovom uticaju na mladunčad u periodu sisanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-metabisulfit (E223);
 Dinatrijum-edetat;
 Natrijum-sulfit, bezvodni (E221);
 Natrijum-hidroksid;
 Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Novalgetol, rastvor za injekciju, se ne sme mešati sa drugim lekovima, u istoj injekciji.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog, neutralnog stakla, hidrolitičke grupe tip I, sa belim keramičkim prstenom za prelom, koja sadrži 5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi ukupno 50 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02603-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.04.1981.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.