

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 500 mg metamizolnatrij hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij.

Svaka tableta sadrži 32,73 mg (1,42 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do svijetložute, duguljaste i bikonveksne tablete oko 15,9 x 7,6 mm, s urezom na jednoj strani, a s druge strane bez ureza. Filmom obložene tablete mogu se razdijeliti na dvije jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete su indicirane za:

- jaka akutnu ili kroničnu bol.
- visoku vrućicu koja ne reagira na druge mjere.

Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete su indicirane u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje se određuje prema intenzitetu boli ili vrućice i individualnom odgovoru na Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete. Nužno je izabrati najnižu dozu kojom se kontroliraju bol i (ili) vrućica.

Odrasli i adolescenti u dobi od 15 godina ili stariji (> 53 kg) mogu uzeti do 1 000 mg metamizola kao pojedinačnu dozu, koja se može uzeti do 4 puta na dan u razmacima od 6 - 8 sati, što odgovara maksimalnoj dnevnoj dozi od 4 000 mg.

Početak analgetskog ili antipiretskog učinka može se očekivati 30 do 60 minuta nakon peroralne primjene.

Tablica ispod prikazuje preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze prema tjelesnoj težini i dobi:

Tjelesna težina		Pojedinačna doza		Maksimalna dnevna doza	
kg	dob	tablete	mg	tablete	mg
>53	≥ 15 godina	1-2	500-1000	8	4000

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena lijeka Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete ne preporučuje se u djece mlađe od 15 godina zbog fiksne količine od 500 mg metamizola sadržane u jednoj tableti. Dostupni su drugi farmaceutski oblici koje je moguće odgovarajuće dozirati u mlađe djece.

#### *Starije osobe, bolesnici lošeg općeg zdravlja i bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina*

Dozu treba smanjiti u starijih osoba, bolesnika lošeg općeg zdravlja i onih sa smanjenim klirensom kreatinina jer eliminacija produkata metabolizma metamizola može biti produljena.

#### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Budući da se kod oštećene funkcije bubrega ili jetre brzina eliminacije smanjuje, potrebno je izbjegavati višestruke visoke doze. Smanjenje doze nije potrebno kada se lijek primjenjuje samo kraće vrijeme. Dosad nije zabilježeno dovoljno iskustva s dugoročnom primjenom metamizola u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

### Način primjene

#### Kroz usta.

Tablete se uzimaju oralno s dovoljnom količinom tekućine (npr. čaša vode).

Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete se može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Metamizolnatrij hidrat Bausch Health 500 mg filmom obložene tablete kontraindicirane su u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- agranucitoza u povijesti bolesti uzrokovana metamizolom, drugim pirazonima ili pirazolidinima;
- oštećena funkcija koštane srži ili bolest u sustavu hematopoeze;
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge derivate pirazolona (npr. fenazon, propifenazon) ili pirazolidin (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- analgetička astma ili intolerancija na analgetike tipa urtikarija-angioedem reakcija, tj. ako bolesnik reagira bronhospazmom ili drugim anafilaktoidnim reakcijama (npr. urtikarijom, rinitisom, angioedemom) na analgetike kao što su salicilati, paracetamol ili druge nesteroidne protuupalne lijekove kao: diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen;
- akutna intermitentna hepatska porfirija (opasnost napadaja porfirije).
- urođeni deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (opasnost od hemolize)
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Agranulocitoza

Terapija metamizolom može uzrokovati agranulocitozu, koja može biti fatalna (vidi dio 4.8). To se može dogoditi čak i u slučaju kada je metamizole prethodno bio korišten bez komplikacija.

Agranulocitoza uzrokovana metamizolom je idiosinkratska nuspojava.

Nije uvjetovana dozom i može se dogoditi u bilo koje vrijeme tijekom terapije te čak i kratko nakon prestanka terapije.

Bolesnike treba uputiti da prekinu terapiju i odmah traže medicinsku pomoć u slučaju pojave simptoma koji mogu upućivati na agranulocitozu (kao na pr. vrućicu, zimicu, grlobolju, infekcije bukalne, nosne i faringealne šupljine, kao i genitalnog i perianalnog područja). Ako se metamizole koristi za vrućicu, neki simptomi pojavjujuće agranuocitoze mogu proći nezamijećeno.

Slično, simptomi također mogu biti prikriveni, ako koristite antibiotsku teapiju.

Ukoliko se pojave simptomi koji upućuju na agranulocitozu, treba odmah biti napravljena kompletna krvna slika (uključujući diferencijalnu krvnu sliku) i terapiju treba prekinuti dok se čeka rezultate.

Ukoliko je potvrđena, terapija se ne smije ponovo uzimati (vidi dio 4.3).

##### **Upozorenje**

Produljena primjena ili primjena visokih doza lijeka povećava rizik od agranulocitoze. Vrijeme uzimanja lijeka treba biti što je kraće moguće.

##### **Trombocitopenija**

Ako se jave znakovi trombocitopenije kao što su povećana sklonost krvarenju i petehije na koži i sluznicama (vidjeti dio 4.8), potrebno je odmah prekinuti primjenu ovog lijeka i provjeriti krvnu sliku (uključujući diferencijalnu krvnu sliku).

##### **Pancitopenija**

U slučaju pojave pancitopenije potrebno je odmah prekinuti liječenje i uvesti kontrolu kompletne krvne slike koja će se provoditi do povlačenja. Sve bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji upućuju na krvne poremećaje (npr. opću slabost, infekciju, trajnu vrućicu, modrice, krvarenje, bljedilo) tijekom liječenja metamizolom.

##### **Mjera opreza:**

###### ***Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije***

Ove se reakcije uglavnom javljaju kod osjetljivih pacijenata. Stoga se metamizol treba primjenjivati s odgovarajućom pažnjom u osjetljivih bolesnika koji boluju od astme i atopije (vidjeti dio 4.3). Bolesnike treba obavijestiti da u slučaju pojave simptoma anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (npr. dispneja, oticanje jezika, angioedem, osip ili urtikarija) treba odmah prekinuti primjenu lijeka i uputiti liječniku jer postoji rizik od razvoja stanja opasnog po život.

Bolesnici koji su doživjeli anafilaktičku/anafilaktoidnu reakciju ili neki drugi imunološki odgovor na metamizol mogu razviti slične reakcije na neopioidne analgetike uključujući nesteroidne protuupalne lijekove.

Osobito visoki rizik od moguće pojave teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija postoji u bolesnika sa sljedećim stanjima (vidjeti dio 4.3):

- Bolesnici s analgetičkom astmom ili reakcija preosjetljivosti tip urtikarije/angioedema;
- Bolesnici s bronhalnom astmom, osobito kad je udružena s rinosinuitisom;
- Bolensnici koji boluju od kronične urtikarije;
- Bolesnici s intolerancijom na određena bojila (npr. tartrazin) ili konzervanse (npr. benzoate);
- Bolesnici s intolerancijom na alkohol koja se manifestira kihanjem, suzrim očima i jakim crvenilom lica kao reakcija čak i na male količine alkohola; to može ukazivati na prethodno neprepoznatu analgetsku astmu (vidjeti dio 4.3).

Anafilaktički šok može se pojaviti kod alergičnih bolesnika. Stoga se preporuča biti poseban oprez pri primjeni metamizola u bolesnika s astmom ili atopijom.

Prije primjene metamizola potrebno je napraviti detaljnu anamnezu bolesnika. U bolesnika u kojih postoji rizik od pojave anafilaktičkih reakcija, lijek se može primijeniti samo nakon pažljive procjene odnosa mogućeg rizika i očekivane koristi. Ako se metamizol primijeni čak i nakon ove procjene, neophodna je stroga kontrola bolesnika te sredstva za liječenje bilo kakvog šoka moraju biti lako dostupna.

### **Teške kožne reakcije**

Kod liječenja metamizolom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe life-threatening cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne.

Bolesnike je potrebno informirati o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje metamizolom je potrebno odmah prekinuti i ne smije se ponovo početi uzimati ni u kojem trenutku (vidjeti dio 4.3.).

### **Izolirane hipotenzivne reakcije**

Primjena metamizola može povremeno uzrokovati hipotenzivne reakcije (vidjeti dio 4.8). Te reakcije vjerojatno ovise o dozi i vjerojatnije se javljaju nakon parenteralne primjene. Štoviše, rizik od pojave hipotenzivnih reakcija je veći:

- ako bolesnik već ima hipotenziju, uz gubitak volumena, uz dehidraciju, uz nestabilnu cirkulaciju ili početno zatajenje cirkulacije
- u bolesnika s visokom vrućicom.

Ovim bolesnicima metamizol treba indicirati s posebnom pažnjom i metamizol treba primjenjivati pod strogim liječničkim nadzorom. Kako bi se smanjio rizik od hipotenzivne reakcije mogu biti potrebne preventivne mjere (npr. stabiliziranje cirkulacije).

U bolesnika u kojih se snižavanje krvnog tlaka apsolutno mora izbjegavati, kao što su npr. bolesnici s teškom koronarnom bolesti ili sa značajnom stenozom krvnih žila koje opskrbljuju mozak, metamizol se može dati samo uz strogi nadzor hemodinamskih parametara.

### **Oštećenje jetre i/ili bubrega**

U bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem treba izbjegavati višestruke visoke doze metamizola jer je u tih bolesnika brzina eliminacije smanjena (vidjeti dio 4.2).

### **Oštećenje jetre uzrokovano lijekom**

Zabilježeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka u bolesnika liječenih metamizolom, s nastupom bolesti od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćaju povišene jetrene enzime u serumu sa žuticom ili bez nje, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, vrućica i eozinofilija) ili popraćene obilježjima autoimunog hepatitisa. Većina se bolesnika oporavila po prekidu liječenja metamizolom; unatoč tome, u izoliranim slučajevima zabilježeno je napredovanje do akutnog zatajenja jetre, zbog čega je bila potrebna transplantacija jetre.

Mehanizam oštećenja jetre uzrokovanog metamizolom nije jasno razjašnjen, ali dostupni podaci upućuju na imunoalergijski mehanizam. Bolesnike treba uputiti da se obrate svojem liječniku u slučaju pojave simptoma koji upozoravaju na oštećenje jetre. U takvih bolesnika treba prekinuti primjenu metamizola i procijeniti funkciju jetre.

Metamizol se ne smije ponovno uvoditi u bolesnika s epizodom oštećenja jetre tijekom liječenja metamizolom za koju nije utvrđen nijedan drugi uzrok oštećenja jetre.

### **Utjecaj na metode ispitivanja**

U bolesnika koji su podvrgnuti liječenju metamizolom, prijavljene su abnormalnosti u laboratorijskim i dijagnostičkim testovima na temelju Trinderove reakcije ili slične reakcije (npr. određivanje razine kreatinina, triglicerida, HDL kolesterola ili mokraćne kiseline u serumu).

### **Sadržaj natrija**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 32,73 mg natrija, što odgovara 1,64 % maksimalnog dnevnog unosa (2 g) natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, kada se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju niske doze acetilsalicilatne kiseline za kardioprotekciju.
- Metamizol može pojačati toksičnost metotreksata prema koštanoj srži, osobito u starijih bolesnika. Treba izbjegavati kombinaciju ova dva lijeka.

##### Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol može inducirati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena metamizola s bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzročiti smanjenje koncentracije tih lijekova u plazmi te potencijalno smanjiti njihovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podatci o primjeni metamizola u trudnica.

Na temelju objavljenih podataka dobivenih u trudnica izloženih metamizolu tijekom prvog tromjesečja (n = 568) nisu ustanovljeni dokazi za teratogene ili embriotoksične učinke. U odabranim slučajevima može biti prihvatljiva primjena pojedinačne doze metamizola tijekom prvog i drugog tromjesečja kada ne postoje druge mogućnosti liječenja. Međutim, u pravilu se primjena metamizola ne preporučuje u prvom i drugom tromjesečju trudnoće.

Primjena u trećem tromjesečju povezana je s fetotoksičnim učinkom (oštećenje funkcije bubrega i konstrikcija duktusa arteriozusa) pa je stoga primjena metamizola kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). U slučaju nehotične primjene metamizola u trećem tromjesečju, potrebno je ultrazvukom i ehokardiografijom kontrolirati amnijsku tekućinu i duktus arteriozus.

Metamizol prolazi placentarnu barijeru.

U životinja je metamizol inducirao reproduktivnu toksičnost, ali ne teratogenost (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Produkti razgradnje metamizola prelaze u majčino mlijeko u značajnim količinama pa se rizik za dojenče ne može isključiti. Stoga se posebice mora izbjegavati ponavljana primjena metamizola u razdoblju dojenja. U slučaju jednokratne primjene metamizola, majkama se savjetuje izdavanje i bacanje izdojenog mlijeka tijekom 48 sati od primjene doze.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu poznati štetni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se metamizol primjenjuje u preporučenim dozama. Međutim, kada se daje u većim dozama, treba uzeti u obzir da može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i obavljanja poslova koji uključuju rizik od nezgoda.

#### 4.8 Nuspojave

Niže navedene učestalosti određene su prema sljedećoj konvenciji:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

*Manje često:* leukopenija

*Vrlo rijetko:* agranulocitoza, koja može biti fatalna (vidjeti dio 4.4)

*Nepoznato:* aplastična anemija, pancitopenija, trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)

*Agranulocitoza:* simptomi agranulocitoze uključuju vrućicu, zimicu, grlobolju, poteškoće s gutanjem, infekcije bukalne, nosne i faringealne šupljine, kao i genitalnog i perianalnog područja. Tipični simptomi karakteristični za agranulocitozu mogu biti minimalni u bolesnika koji se liječe antibioticima. Trenutačni prekid liječenja ključan je za ozdravljenje; stoga liječenje treba odmah prekinuti u slučaju da se razvije bilo koji od gore navedenih simptoma.

*Trombocitopenija:* javlja se u obliku povećane sklonosti krvarenju i/ili petehija na koži i sluznicama.

U slučaju pojave pancitopenije potrebno je odmah prekinuti liječenje i uvesti kontrolu kompletne krvne slike koja će se provoditi do povlačenja (vidjeti dio 4.4).

### **Poremećaji imunološkog sustava**

*Rijetko:* Anafilaktički šok, anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije.

Metamizol može izazvati anafilaktičke reakcije, koje mogu biti ozbiljne i opasne po život. To se također može dogoditi nakon nekoliko primjena koje su prošle bez komplikacija. Manje ozbiljne anafilaktičke reakcije obično se pojavljuju u obliku simptoma na koži ili sluznici (pruritus, osjećaj pečenja, eritem, urtikarija i oticanje), nedostatak zraka, a rijetko kao gastrointestinalne tegobe. Blaže reakcije mogu se razviti u teže oblike, s generaliziranom urtikarijom, teškim angioedemom (uključujući grkljan), teškim bronhospazmom, srčanom aritmijom, hipotenzijom (kojoj prethodi porast krvnog tlaka) i cirkulacijskim šokom. U bolesnika s astmom koji ne podnose analgetike ove se reakcije obično javljaju u obliku napadaja astme.

Anafilaktički šok: znakovi upozorenja su: hladno znojenje, pad krvnog tlaka, omaglica, slabost, mučnina, promjena boje kože i dispneja. Oni mogu biti popraćeni oticanjem lica, svrbežom, stezanjem u predjelu srca, palpitacije i osjećajem hladnoće u udovima.

### **Poremećaji živčanog sustava**

*Često:* somnolencija, glavobolja, omaglica, vrtoglavica

### **Srčani poremećaji**

*Nepoznato:* Kounisov sindrom

### **Krvožilni poremećaji**

*Često:* hipotenzija: pad krvnog tlaka može se pojaviti uglavnom tijekom intravenske primjene

### **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja**

*Nepoznato:* dispneja

### **Poremećaji probavnog sustava**

*Nepoznato:* mučnina

### **Poremećaji jetre i žuči**

*Nepoznato:* oštećenje jetre izazvano lijekovima uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene jetrene enzime (vidjeti dio 4.4), povišenje ALT-a, povišenje AST-a, povišenje bilirubina.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Često:* osip, pruritus, urtikarija

*Nepoznato:* eritem, eritematozni osip, angioedem, papulopustularna erupcija, pemfigus vulgaris, bulozna

erupcija, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), fiksna erupcija na lijek.

#### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

*Nepoznato:* Može se javiti akutno zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega kao sekundarno akutnom intersticijskom nefritisu), osobito ako u anamnezi postoji bolest bubrega, u nekim slučajevima s oligurijom, anurijom, proteinurijom, retencijom urina

#### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

*Nepoznato:* pireksija, edem lica.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi predoziranja

Nakon akutnog predoziranja prijavljeni su sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, oštećenje bubrežne funkcije/zatajenje bubrega (npr. zbog intersticijskog nefritisa), a rjeđe simptomi središnjeg živčanog sustava (omaglica, omamljenost, koma, konvulzije) i zabilježeni su pad krvnog tlaka (koji ponekad može napredovati do šoka) i srčana aritmija (tahikardija).

Kada se koriste veće doze, izlučivanje bezopasnog metabolita (rubazonske kiseline) može biti odgovorno za crvenu boju urina.

#### Upravljanje predoziranjem

Ne postoje specifični antidoti za metamizol. Moguće je pokušati ograničiti daljnju sustavnu apsorpciju djelatne tvari primarnom detoksikacijom (npr. ispiranje želuca) ili mjerama za smanjenje apsorpcije (npr. aktivni ugljen).

Glavni metabolit (4-N-metil-amino-antipirin) može se eliminirati hemodijalizom, hemofiltracijom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali analgetici i antipiretici, pirazoloni ATK oznaka: N02BB02

#### Mehanizam djelovanja

Metamizol je pirazon s analgetskim, antipiretskim i spazmolitičkim djelovanjem.

Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Neki podaci sugeriraju da metamizol i njegov glavni metabolit (4-N-metilaminoantipirin) mogu kombinirati središnji i periferni mehanizam djelovanja.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika metamizola i njegovih derivata nije u potpunosti istražena. Klinički učinak uglavnom donosi aktivni metabolit 4-N-metilamino-antipirin (MAA), ali donekle i 4-amino antipirin (AA).

#### Apsorpcija

Bioraspoloživost MAA je oko 90% i nešto je viši nakon oralne primjene u usporedbi s intravenskom primjenom. Primjena metamizola s hranom ne mijenja značajno farmakokinetiku.

#### Distribucija

Srednji postotak vezanja za proteine plazme bio je 58% za MAA, 48% za AA, 18% za FAA i 14% za AAA.

#### Biotransformacija

Nakon oralne primjene metamizol se brzo hidrolizira u MAA.

Vrijednosti AUC AA su oko 25 % vrijednosti AUC MAA. Čini se da metaboliti 4-N acetil-aminoantipirin (AAA) i 4-N-formil-aminoantipirin (FAA) nemaju klinički učinak.

Uzimajući u obzir klinički značaj činjenice da je farmakokinetika svih metabolita nelinearna, potrebna su daljnja istraživanja. Nakupljanje metabolita tijekom kratkotrajnog liječenja ima mali klinički značaj.

#### Eliminacija

Poluvrijeme MAA u plazmi je približno 3 sata nakon oralne primjene (1000 mg metamizola). Srednji postotak doze nađene u urinu nakon oralne primjene 1000 mg metamizola je 2 do 4% za MAA, 5 do 9% za AA, 21 do 27% za AAA i 11 do 23% za FAA. Nakon pojedinačne oralne doze od 1 g metamizola, bubrežni klirens bio je  $5 \text{ ml} \pm 2 \text{ ml/min}$ . u MAA,  $38 \text{ ml} \pm 13 \text{ ml/min}$ . u AA,  $61 \text{ ml} \pm 8 \text{ ml/min}$ . u AAA i  $49 \text{ ml} \pm 5 \text{ ml/min}$ . u FAA. Odgovarajuće poluvrijeme u plazmi bilo je  $2,7 \pm 0,5$  sati u MAA,  $3,7 \pm 1,3$  sati u AA,  $9,5 \pm 1,5$  sati u AAA i  $11,2 \pm 1,5$  sati u FAA.

#### Stariji

Sustavna izloženost (AUC) povećana je 2-3 puta u starijih bolesnika.

#### Oštećenje jetre

U bolesnika s cirozom jetre poluvrijeme MAA i FAA u plazmi nakon pojedinačne doze povećava se 3 puta (10 sati), dok za AA i AAA nema dokaza o povećanju poluvremena u plazmi.

#### Oštećenje bubrega

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega nisu opsežno ispitivani. Dostupni podaci pokazuju da je eliminacija nekih metabolita (AAA i FAA) smanjena.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### **Akutna toksičnost**

Minimalna LD metamizola u miševa i štakora: oko 2891 odnosno 3000 mg/kg tjelesne težine oralne doze; približno 2200 mg metamizola po kg tjelesne težine intravenozno.

Simptomi toksičnosti: tahipneja, respiratorna depresija, somnolencija, sedacija i premortalne konvulzije.

#### **Kronična toksičnost**

Studije kronične toksičnosti provedene su na štakorima i psima tijekom 6 mjeseci. Dnevne doze do 300 mg/kg tjelesne težine u štakora i 100 mg/kg tjelesne težine u pasa nisu izazvale nikakve simptome intoksikacije. Veće doze uzrokovale su kemijske promjene u serumu i hemosiderozu u jetri i slezeni, zabilježeni su i simptomi anemije te toksičnost za koštanu srž.

#### **Mutagenost**

U literaturi su opisani i pozitivni i negativni rezultati.

#### **Kancerogenost**

Studije kancerogenosti dale su neuvjerljive rezultate.

#### **Reproduktivna toksičnost**

U životinja je metamizol izazvao reproduktivnu toksičnost, ali ne i teratogenost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

makrogol 4000  
magnezijev stearat

Sastav ovojnice

*Opadry 03F280040 bijela:*

hipromeloza (6 mPas)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 8000  
talk

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/aluminijski blisteri u kartonskoj kutiji.  
6 ili 10 filmom obloženih tableta u svakom blisteru.

Veličine pakiranja: 6, 10, 12, 20, 50 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-821731665

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

31. srpnja 2023. /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. ožujka, 2025.