

Litalgin saattaa aiheuttaa agranulosytoosia ja häiriöitä luuytimen toiminnassa, joihin on raportoitu liittyneen lisääntyneitä kuolleisuutta. **On tärkeää, että Litalgin-valmisteita käytetään vain lyhimmän tarvittavan ajan. Jos Litalgin-valmisteita kuitenkin käytetään yli viikon ajan, pitää potilaan verenkuvaa seurata viikoittain, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta.** Raportoiduissa agranulosytoositapauksissa potilaat olivat altistuneet Litalgin-valmisteelle vaihtelevan ajan (1 vrk – lähes 2 vuotta), joten agranulosytoosiriski pitää huomioida koko Litalgin-hoidon ajan. Potilaalle pitää antaa ohjeet lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkäriin, jos agranulosytoosiin liittyviä oireita ilmaantuu (kuumeilu, nivelkipu ja kurkkukipu jne.). Jos potilaalla on esiintynyt metamitsolin käyttöön liittyvä luuytimen toiminnan heikkeneminen tai agranulosytoosi, häntä ei saa koskaan altistaa lääkkeelle uudelleen (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

Litalgin-valmistetta tulisi käyttää ainoastaan hyväksytyihin käyttöaiheisiin: Ruoansulatuskanavan sekä sappi- ja virtsateiden koliikkikipu ja rakkokouristukset (ks. kohta 4.1).

Litalgin-valmisteiden vasta-aiheita ovat mm.: Aikaisempi agranulosytoosi ja aikaisempaan Litalgin-hoitoon tai muuhun lääkehoitoon liittynyt luuytimen toiminnan heikkeneminen (ks. kohta 4.3).

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Litalgin 500 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 500 mg metamitsolinatriumia ja 5 mg pitofenonihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, tasapintainen, viistoreunainen tabletti, jossa tunnus L103. Halkaisija n. 13,5 mm, korkeus n. 4,1 mm, paino 735 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruoansulatuskanavan sekä sappi- ja virtsateiden koliikkikipu.
Rakkokouristukset.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuisille keskivaikean kivun hoitoon 1–2 tablettia 3 kertaa vuorokaudessa.

Litalgin-valmistetta tulee käyttää vain lyhimmän tarvittavan ajan. Jos Litalgin-valmistetta kuitenkin käytetään pitkäkestoisemmin yli viikon ajan, pitää potilaan verenkuvaa seurata viikoittain, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta. Verenkuvaa pitää seurata myös käytettäessä Litalgin-valmistetta antibiootihoidon aikana, koska antibioottihoito saattaa peittää agranulosytoosin aiheuttamat oireet.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat, heikkokuntoiset potilaat ja potilaat, joilla on heikentynyt kreatiniinipuhdistuma
Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille, heikkokuntoisille potilaille ja potilaille, joilla on heikentynyt kreatiniinipuhdistuma, sillä metamitsolin aineenvaihduntatuotteiden eliminaatio saattaa hidastua.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa eliminaationopeus hidastuu, useita suuria annoksia on vältettävä. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen lyhytaikaisessa käytössä. Tähän mennessä ei ole saatu riittävästi kokemusta metamitsolin pitkäaikaisesta käytöstä vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Litalgin-valmistetta ei saa antaa lapsille, koska tiedot valmisteen turvallisuudesta lapsille ovat puutteelliset.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metamitsolille tai muille pyratsolonijohdannaisille, pitofenonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aikaisempi agranulosytoosi
- Aikaisempaan Litalgin-hoitoon tai muuhun lääkehoitoon liittynyt luuytimen toiminnan heikkeneminen
- Aikaisempaan Litalgin-hoitoon liittynyt anafylaktinen reaktio tai vakava ihoreaktio
- Aikaisemmin ilmennyt särkylääkkeiden käyttöön liittyvä astma tai anafylaktinen reaktio
- Akuutti hepaattinen porfyria
- Synnynnäinen glukoosi-6-fosfataasidehydrogenaasientsyymin puute (altistaa hemolyyttiselle anemialle)
- Viimeinen raskauskolmannes

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Agranulosytoosi ja häiriöt luuytimen toiminnassa

Litalgin-valmisteen sisältämän metamitsolin harvinaisena haittavaikutuksena saattaa ilmetä häiriötä luuytimen toiminnassa ja agranulosytoosia. Raportoiduissa agranulosytoositapauksissa potilaat olivat altistuneet Litalgin-valmisteelle vaihtelevan ajan (1 vrk – lähes 2 vuotta), joten agranulosytoosiriski pitää huomioida koko Litalgin-hoidon ajan.

Litalgin-valmistetta tulee käyttää vain lyhimmän tarvittavan ajan.

Potilaalle pitää antaa ohjeet lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkäriin, jos agranulosytoosiin liittyviä oireita (kuumeilu, nivelkivut ja kurkkukipu jne.) ilmaantuu.

Jos potilaalla on esiintynyt metamitsolin käyttöön liittyvä luuytimen toiminnan heikkeneminen tai agranulosytoosi, häntä ei saa koskaan altistaa lääkkeelle uudelleen (ks. kohta 4.3).

Litalgin-valmisteen käyttöä pitää aina arvioida siten, että suhteuttaa haittavaikutusten riskin saavutettavaan hyötyyn ja vertaa näitä muihin hoitoihin.

Anafylaktiset reaktiot

Valmiste saattaa aiheuttaa anafylaktisia reaktioita. Potilaalle pitää antaa ohjeet lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkäriin, jos anafylaksian oireita (hikisyys, verenpaineen lasku, tajuttomuus jne.) ilmaantuu. Mikäli potilaalla on esiintynyt metamitsolin käyttöön liittyvä anafylaktinen reaktio, häntä ei saa koskaan altistaa lääkkeelle uudelleen (ks. kohta 4.3).

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Metamitsolihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan.

Potilaille on kerrottava niihin liittyvistä oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, metamitsolihoito on lopetettava välittömästi, eikä sitä saa aloittaa enää uudestaan (ks. kohta 4.3).

Lääkkeen aiheuttama maksavaurio

Metamitsolilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt pääasiassa hepatosellulaarisen tyypin akuutti hepatiitti muutaman päivän tai muutaman kuukauden aikavälillä hoidon aloittamisesta. Vaurion merkkejä ja oireita ovat esimerkiksi seerumin maksaentsyymiarvojen suureneminen joko ikteruksen kanssa tai ilman sitä, usein muiden lääkeyliherkkyydestä kertovien reaktioiden (esimerkiksi ihottuma, veren dyskrasiat, kuume ja eosinofilia) tai autoimmunihepatiitin piirteiden yhteydessä. Useimmilta potilailta nämä oireet hävisivät metamitsolihoidon lopettamisen jälkeen. Oli kuitenkin joitakin yksittäistapauksia, joista ilmoitettiin, että maksavaurio oli edennyt akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi, ja potilaille piti tehdä maksansiirto.

Metamitsolin aiheuttaman maksavaurion mekanismi ei ole tarkkaan selvillä, mutta tiedot viittaavat siihen, että mekanismi on immunoallerginen.

Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille ilmaantuu maksavaurioon viittaavia oireita. Näillä potilailla metamitsolihoito on lopetettava ja maksan toiminta on tutkittava.

Metamitsolihoitoa ei saa aloittaa uudestaan potilailla, joilla on ollut maksavaurio metamitsolihoidon aikana, kun mitään muuta syytä siihen ei ole löytynyt.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metamitsolin eliminaatio hidastuu munuaisten ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä, minkä vuoksi suuria annoksia ja pitkäaikaiskäyttöä on vältettävä.

Hypotensio

Metamitsoli voi laskea joidenkin potilaiden verenpainetta. Siksi erityisesti injektio-valmistetta käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti tai tuore sydäninfarkti tai jos potilaan hemodynaamiikka on muusta syystä epästabili.

Muuta huomioitavaa

Litalgin-valmistetta on annettava varoen potilaille, joille virtsateiden tai ruoansulatuskanavan sileän lihaksen relaksaatio voi olla haitallista. Tällaisia potilasryhmiä ovat esim. potilaat, joilla on prostatahyperplasia tai suolitukos.

Suuria annoksia käytettäessä potilaan virtsa saattaa värjytyä punaiseksi. Värjäytymisen aiheuttaa virtsaan erittyvä vaaraton aineenvaihduntatuote rubatsonihappo.

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,5 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 1,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metamitsolin ja klooripromatsiinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavan hypotermian riskin.

Metamitsoli saattaa heikentää asetyylisalisyylihapon ("aspiriinin") trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Näin ollen kyseisen yhdistelmän käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät pieniä asetyylisalisyylihappoannoksia sydäntä suojaavana lääkityksenään.

Metaboloivien entsyymien farmakokineettinen induktio:

Metamitsoli voi indusoida metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää.

Metamitsolin samanaikainen käyttö bupropionin, efavirensin, metadonin, valproaatin, siklosporiinin, takrolimuusin tai sertraliinin kanssa voi aiheuttaa näiden lääkkeiden plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun näiden lääkkeiden kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Litalgin-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille.

On vain vähän tietoja metamitsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana metamitsolille altistuneista raskaana olevista naisista (n = 568) julkaistujen tietojen mukaan näyttöä teratogeenisista tai sikiötoksisista vaikutuksista ei havaittu. Valikoiduissa tapauksissa metamitsolin kerta-annokset ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana saattaisivat olla hyväksyttäviä, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole. Metamitsolin käyttöä ei kuitenkaan yleisesti ottaen suositella ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana. Käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana on yhdistetty sikiötoksisuuteen (munuaisten vajaatoiminta ja valtimotiehyen kurouma) ja siten metamitsolin käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Jos metamitsolia käytetään vahingossa viimeisen raskauskolmanneksen aikana, lapsivesi ja valtimotiehyt on tutkittava ultraääni- ja kaikukardiografiatutkimuksessa.

Metamitsoli läpäisee istukkaesteen.

Metamitsoli aiheuttaa eläimillä lisääntymistoksisuutta mutta ei teratogeenisuutta.

Imetys

Metamitsolin hajoamistuotteita kulkeutuu rintamaitoon huomattavassa määrin, eikä riskiä

imeväiselle voida poissulkea. Etenkin metamitsolin toistuvaa käyttöä imetyksen aikana on siksi vältettävä. Metamitsolin kerta-annon yhteydessä äitiä kehoitetaan keräämään ja hävittämään rintamaito 48 tunnin ajan annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei ole tiedossa

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Verisuonisto: Yleiset: verenpaineen lasku, erityisesti laskimoinjektion jälkeen. *Veri ja imukudos:* Harvinaiset: veren kuvan muutokset, kuten agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia ja pansytopenia, joihin on raportoitu liittyneen lisääntyneitä kuolleisuutta.

Immuunijärjestelmä: Harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten ihottuma ja anafylaktinen sokki. Anafylaktisen reaktion mahdollisuus on tavallista suurempi parenteraalisen käytön yhteydessä.

Iho ja ihonalainen kudus: Harvinaiset: ihottuma. Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*.

Maksa ja sappi: Tuntematon: akuutti maksan vajaatoiminta. Lääkkeen aiheuttama maksavaurio, myös akuutti hepatiitti, ikterus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4).

* Metamitsolihoitoon yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymästä (SJS), toksisesta epidermaalista nekrolyysistä (TEN) sekä yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi heikentää munuaisten toimintaa ja laskea verenpainetta. Keskushermostoperäisiä oireita, kuten uneliaisuutta ja kouristuksia, saattaa myös esiintyä.

Yliannostusepäilyn yhteydessä on välitön lääkärin hoito tarpeen. Vatsahuuhtelusta voi olla hyötyä etenkin, jos hoitoon päästään lyhyen ajan (parin tunnin) kuluessa altistuksesta. Yliannostuksen hoito on elintoimintoja tukevaa sekä oireenmukaista. Nesteytyksellä ja tehostetulla diureesilla voidaan nopeuttaa lääkeaineen eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Synteettisen antikolinergin ja analgeetin yhdistelmävalmisteet, pitofenoni ja analgeetti

ATC-koodi: A03DA02

Litalgin-valmisteet sisältävät vaikuttavina aineina metamitsolia ja pitofenonia. Pitofenonin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Metamitsoli on antipyreettinen analgeetti, jonka vaikutus välittyy syklo-oksigenaasientsyymiin eston kautta. Metamitsolin sitoutuminen syklo-oksigenaasientsyymiin on lyhytaikainen ja palautuva. Lisäksi metamitsolilla on todettu olevan spasmolyttinen vaikutus. Metamitsolin gastrointestinaalinen siedettävyyden on hyvä. Sen päämetaboliitilla, 4-N-metyyliaminoantipyriinillä, on myös analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus, joka välittyy osittain perifeerisesti ja osittain keskushermoston kautta. Pitofenonin vaikutukset ovat osittain antikolinergisiä, mutta *in vitro* -tutkimuksissa pitofenonilla on todettu olevan lisäksi suora sileää lihasta relaksoiva vaikutus.

Rotilla ja hiirillä on havaittu viitteitä metamitsolin ja opioidien ristitoleranssin mahdollisuudesta. Lisäksi on havaittu viitteitä metamitsolin ja opioidien analgeettisten vaikutusmekanismien yhteydestä. Rotilla on myös todettu samanaikaisesti annetun morfiinin ja metamitsolin vahvistavan toistensa analgeettista vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Metamitsolin ja pitofenonin farmakokineetiikka tunnetaan huonosti. Metamitsoli imeytyy ruoansulatuskanavasta melko nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–1,5 tunnissa. Metamitsoli hydrolysoituu nopeasti aktiivisiksi metaboliiteiksi, 4-N-metyyliaminoantipyriiniksi ja 4-aminoantipyriiniksi. Metamitsoli metaboloituu sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta, mutta tiedot metamitsolin metaboliaan osallistuvasta isoentsyymistä puuttuvat. Metamitsolin eliminaation puoliintumisaika on n. 7 tuntia. 4-N-metyyliaminoantipyriinin eliminaation puoliintumisaika on n. 3,5 tuntia, 4-aminoantipyriinin n. 5 tuntia. Suun kautta otetusta metamitsolista erittyy 85 % metaboliitteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, talkki, kalsiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, silikoniemulsio, povidoni 30 000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30 tablettia, muovitölkki (HDPE), muovikansi (HDPE/LDPE)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

3389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.5.1966

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2023

Litalgin kan orsaka agranulocytos och störningar i benmärgens funktion, vilka rapporterats vara förknippade med en ökad mortalitet. **Det är viktigt att Litalgin används endast under kortast möjliga tid som krävs för behandlingen. Om Litalgin ändå används i perioder på mer än en vecka, ska patientens blodbild, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, kontrolleras varje vecka.** I de rapporterade fallen av agranulocytos hade patienterna exponerats för Litalgin under olika långa perioder (1 dygn till närapå 2 år), vilket innebär att risken för agranulocytos bör iakttas under hela den tid som Litalgin används. Patienterna ska uppmanas avbryta behandlingen och omedelbart uppsöka läkare vid fall av symtom förknippade med agranulocytos (såsom feber, ledsmärter, halsont m.m.). Om patienten någon gång upplevt försämrad benmärgsfunktion eller agranulocytos i samband med en behandling med metamizol, får hen aldrig mer exponeras för detta läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Litalgin ska användas endast för behandling av godkända indikationer: Kolikartade smärter i magtarmkanal, gall- och urinvägar samt blåskramper (se avsnitt 4.1).

Kontraindikationer för bruk av Litalgin är bl.a.: Agranulocytos i anamnesen och försämrad benmärgsfunktion i samband med tidigare Litalgin-behandling eller övrig läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.3).

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Litalgin 500 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 500 mg metamizolnatrium och 5 mg pitofenonhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, plan tablett med fasade kanter försedd med märkningen L103. Diameter ca 13,5 mm, höjd ca 4,1 mm och vikt 735 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mot kolikartade smärter i magtarmkanal, gall- och urinvägar.
Blåskramper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid behandling av medelsvår smärta hos vuxna är dosen 1–2 tabletter 3 gånger dagligen.

Litalgin ska användas under kortast möjliga tid. Om en längre behandling (mer än en vecka) ändå behövs ska patientens blodbild, inklusive differentialräkning av leukocyterna, kontrolleras varje vecka. Blodbilden ska också följas upp vid bruk av Litalgin i samband med antibiotikakur, eftersom antibiotikan kan dölja symtomen på eventuell agranulocytos.

Speciella populationer

Äldre patienter, försvagade patienter och patienter med sänkt kreatininclearance

Eftersom det kan ta tid att bryta ner ämnesomsättningsprodukterna i metamizol ska dosen sänkas för äldre patienter, försvagade patienter och patienter med sänkt kreatininclearance.

Lever- och njurinsufficiens

Eftersom elimineringen sker långsammare när njur- eller leverfunktionen är nedsatt ska upprepade höga doser undvikas. Ingen dosminskning krävs vid endast korttidsanvändning. Erfarenheten av långtidsanvändning av metamizol hos patienter med svår lever- och njurinsufficiens är än så länge otillräcklig.

Pediatrisk population

Litalgin får inte ges till barn på grund av risk för bristfällig information gällande säkerhet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metamizol eller andra pyrazolonderivat, mot pitofenon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Agranulocytos i anamnesen
- Försämrad benmärgsfunktion i samband med tidigare Litalgin-behandling eller övrig läkemedelsbehandling
- Anafylaktisk reaktion eller allvarlig hudreaktion i samband med tidigare Litalgin-behandling
- Astma eller anafylaktisk reaktion i samband med tidigare bruk av smärtstillande medel
- Akut hepatisk porfyri
- Hereditär brist på glukos-6-fosfatdehydrogenasenzym (ökad tendens till hemolytisk anemi)
- Sista trimestern av en graviditet

4.4 Varningar och försiktighet

Agranulocytos och störningar i benmärgsfunktionen

Störningar i benmärgsfunktionen och agranulocytos är sällsynta biverkningar som kan orsakas av den aktiva substansen metamizol i Litalgin. I de rapporterade fallen av agranulocytos hade patienterna exponerats för Litalgin under olika långa tidsperioder (1 dygn–nästan 2 år), och därför bör risken observeras under hela den tid Litalgin används.

Litalgin ska administreras under kortast möjliga tid.

Patienterna ska instrueras att avbryta behandlingen och omedelbart uppsöka läkare vid fall av symtom på agranulocytos (feber, ledsmärtor, halsont etc.).

Om patienten upplevt försämrad benmärgsfunktion eller agranulocytos i samband med tidigare bruk av metamizol, får hen aldrig exponeras för detta läkemedel på nytt (se avsnitt 4.3).

En behandling med Litalgin ska alltid utvärderas genom att sätta nyttan av behandlingen i förhållande till risken för eventuella biverkningar, och genom att jämföra Litalgin mot andra alternativa behandlingar.

Anafylaktiska reaktioner

Detta läkemedel kan orsaka anafylaktiska reaktioner. Patienterna ska instrueras att avbryta behandlingen och omedelbart kontakta läkare vid fall av anafylaktiska symptom (svettning, blodtrycksfall, medvetlöshet etc.). Om patienten tidigare upplevt en anafylaktisk reaktion i samband med bruk av metamizol, får hen aldrig mer exponeras för detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudbiverkningar, däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid behandling med metamizol.

Patienterna ska informeras om tecken och symptom samt övervakas noggrant för hudreaktioner.

Om tecken och symptom uppträder som tyder på dessa reaktioner ska behandlingen med metamizol sättas ut omedelbart och aldrig återupptas igen (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsinducerad leverskada

Fall av akut hepatit med huvudsakligen hepatocellulärt mönster har rapporterats hos patienter som behandlats med metamizol, med början några dagar till några månader efter behandlingsstarten. Tecken och symptom innefattar förhöjda leverenzymmer i serum med eller utan gulsot, ofta i samband med andra läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag, blodtrycksfall, feber och eosinofili) eller åtföljda av tecken på autoimmun hepatit. De flesta patienter återhämtade sig efter utsättning av metamizolbehandlingen, men i enstaka fall rapporterades progression till akut leversvikt som krävde levertransplantation.

Mekanismen vid metamizolinducerad leverskada är inte helt klarlagd, men uppgifterna tyder på en immunallergisk mekanism.

Patienterna ska instrueras att kontakta läkare vid symptom som tyder på leverskada. Hos dessa patienter ska metamizol sättas ut och leverfunktionen bedömas.

Metamizol ska inte återinsättas till patienter som får en leverskada under behandling med metamizol och hos vilka ingen annan orsak till leverskada har fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Elimineringen av metamizol blir långsammare vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Stora doser och långvarigt bruk bör därför undvikas.

Hypotoni

Metamizol kan sänka blodtrycket hos en del patienter. Särskild försiktighet krävs därför speciellt vid bruk av metamizol i injektionsform hos patienter med svår, dekompenenserad hjärtsvikt, koronarsjukdom eller nyligen inträffad hjärtinfarkt, samt i fall där patientens hemodynamiska tillstånd är instabilt av annan orsak.

Övrigt att observera

Litalgin ska ges med försiktighet till patienter hos vilka en relaxering av slät muskulatur i urinvägar eller magtarmkanal kan vara till skada. Sådana patientgrupper är t.ex. patienter med prostatahyperplasi eller tarmobstruktion.

Stora doser kan färga urinen röd. Färgen orsakas av en ofarlig ämnesomsättningsprodukt, rubazonsyra.

Detta läkemedel innehåller 34,5 mg natrium per tablett, motsvarande 1,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett samtidigt bruk av metamizol och klorpromazin kan orsaka risk för allvarlig hypotermi.

Metamizol kan försvaga den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (”aspirin”) om dessa läkemedel används samtidigt. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av patienter som tar små doser acetylsalicylsyra i kardioprotektivt syfte.

Farmakokinetisk induktion av metaboliserande enzymer:

Metamizol kan inducera metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4.

Samtidig administrering av metamizol och bupropion, efavirenz, metadon, valproat, ciklosporin, takrolimus eller sertralin kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iaktas när metamizol administreras samtidigt med dessa läkemedel. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Litalgin får inte ges till gravida kvinnor.

Det finns endast begränsade data om användning av metamizol för gravida kvinnor.

En granskning av publicerade uppgifter om gravida kvinnor som exponerats för metamizol under första trimestern (n=568) visar att det inte finns belägg för teratogena eller embryotoxiska effekter. I vissa konkreta fall skulle enkeldoser av metamizol under första och andra trimestern kunna godtas när inga andra behandlingsalternativ finns. I allmänhet rekommenderas dock inte användning av metamizol under första och andra trimestern. Användning under tredje trimestern är förknippad med fostertoxicitet (njurinsufficiens och konstriktion av ductus arteriosus).

Användning av metamizol under graviditetens tredje trimester är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Vid oavsiktlig användning av metamizol under tredje trimestern ska fostervattnet och ductus arteriosus kontrolleras genom ultraljud och ekokardiografi.

Metamizol passerar placentabarriären.

Hos djur framkallade metamizol reproduktionstoxicitet men ingen teratogenicitet.

Amning

Nedbrytningsprodukterna i metamizol passerar över i bröstmjölken i betydande mängder och en hälsorisk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Det är därför särskilt viktigt att undvika upprepad användning av metamizol under amningen. Om metamizol endast ges som en engångsdos uppmanas ammande mödrar att samla in och kasta bröstmjölken under de 48 timmar som följer efter administreringen av dosen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Information saknas.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodkärl: Vanliga: blodtrycksfall, särskilt efter intravenös injektion.

Blodet och lymfsystemet: Sällsynta: förändringar i blodbilden, såsom agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni, i samband med vilka även ökad mortalitet har rapporterats.

Immunsystemet: Sällsynta: överkänslighetsreaktioner som t.ex. hudutslag och anafylaktisk chock. Risken för anafylaktiska reaktioner är förhöjd i samband med parenteral administrering.

Hud och subkutan vävnad: Sällsynta: hudutslag. Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*.

Lever och gallvägar: Ingen känd frekvens: akut leversvikt. Läkemedelsinducerad leverskada inklusive akut hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymerna (se avsnitt 4.4).

* Allvarliga hudbiverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med behandling med metamizol (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos kan försämra njurfunktionen och sänka blodtrycket. CNS-symtom såsom dåsighet och kramper är också möjliga.

Omedelbar läkarvård krävs vid fall av misstänkt överdos. Ventrikelsköljning kan vara till nytta, särskilt om patienten kommer under vård kort efter överdosen (inom ett par timmar). I övrigt ska behandlingen vara symtomatisk och understödande. Hydrering och effektiverad diures kan öka läkemedlets eliminationshastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syntetiska antikolinergika i kombination med analgetika, pitofenon och analgetika

ATC-kod: A03DA02

Litalgin innehåller metamizol och pitofenon som aktiva substanser. Den exakta verkningsmekanismen för pitofenon är okänd. Metamizol är ett antipyretiskt analgetikum vars effekt medieras via en hämning av cyklooxygenasenzymet. Metamizols bindning till cyklooxygenasenzymet är kortvarigt och reversibelt. Metamizol innehåller dessutom en spasmolytisk effekt. Den gastrointestinala tolerabiliteten hos metamizol är god.

Huvudmetaboliten 4-N-metylaminoantipyrin innehåller också en analgetisk och antipyretisk effekt, vilken delvis är perifer och delvis medieras via CNS. Effekterna av pitofenon är delvis antikolinerga, men i *in vitro*-studier har pitofenon också konstaterats ha en direkt relaxerande inverkan på slät muskulatur.

Tecken på eventuell korstolerans mellan metamizol och opioider har observerats hos råttor och möss. Dessutom har man konstaterat tecken på likheter mellan den analgetiska effekten hos metamizol och den hos opioider. Hos råttor har även samtidigt administrerat morfin och metamizol konstaterats förstärka varandras analgetiska effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos metamizol och pitofenon är dåligt kända. Metamizol absorberas relativt fort ur magtarmkanalen. Maximal koncentration i plasma uppnås inom 1–1,5 timmar. Metamizol hydrolyseras snabbt till dess aktiva metaboliter, 4-N-metylaminoantipyrin och 4-aminoantipyrin. Metabolismen medieras av cytokrom P450-systemet, men information om vilket isoenzym som deltar i metabolismen av metamizol saknas. Eliminationsfasens halveringstid är cirka 7 timmar. Halveringstiden för 4-N-metylaminoantipyrin är ungefär 3,5 timmar och halveringstiden för 4-aminoantipyrin cirka 5 timmar. 85 % av en peroral dos utsöndras i form av metaboliter i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Information saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, talk, kalciumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, silikonemulsion, povidon 30 000.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i plastburk (HDPE) med plastlock (HDPE/LDPE).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Oy, PB 1406, 00101 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3389

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.5.1966

Datum för den senaste förnyelsen: 2.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.4.2023