

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dolamizol 250 mg tablet

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 250 mg metamizolnatriummonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Witte, langwerpige, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één kant en de markering '250' aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Voor de behandeling van hevige pijn en koorts of van pijn en koorts die niet op andere behandelingen reageren, als andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn.

Voor de kortdurende behandeling van maximaal twee weken. De behandeling dient te worden voorgeschreven door een specialist in pijnbestrijding in een ziekenhuisomgeving.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De dosering is afhankelijk van de intensiteit van pijn of koorts en van de individuele gevoeligheid voor Dolamizol 250 mg tabletten. Het is belangrijk om altijd de laagste dosis te gebruiken die nodig is om de pijn en de koorts te beheersen.

#### *Volwassenen*

Volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar en ouder (> 53 kg) mogen tot 1000 mg metamizol als een enkelvoudige dosis innemen. Deze dosis kan tot vier keer per dag in intervallen van 6-8 uur worden ingenomen tot een maximale dosis van 4000 mg.

Het geneesmiddeleffect is ongeveer 30 tot 60 minuten na de orale inname te verwachten.

#### *Duur van gebruik*

De duur van de behandeling is maximaal twee weken.

Dolamizol 250 mg tabletten moet in de laagst mogelijke dosis worden gebruikt gedurende maximaal 2 weken.

Bij een behandeling van meer dan 7 dagen is controle van het bloedbeeld, inclusief het differentieel bloedbeeld, noodzakelijk.

#### *Pediatrische patiënten*

Voor kinderen en adolescenten tot 10-14 jaar kan 8-16 mg metamizol per kg lichaamsgewicht als een enkele dosis worden gegeven. In het geval van koorts is een dosis van 10 mg metamizol per kilogram lichaamsgewicht over het algemeen voldoende voor kinderen.

De volgende tabel laat de aanbevolen en maximale dosis, afhankelijk van het lichaamsgewicht of leeftijd zien:

Lichaamsgewicht/leeftijd		Enkelvoudige dosis		Maximale dagdosis	
kg	Leeftijd	tabletten	mg	tabletten	mg
32-53	10-14 jaar	1-2	250-500	8	2000
>53	≥15 jaar	2-4	500-1000	16	4000

### *Speciale populaties*

#### *Pediatrische patiënten*

Dolamizol tabletten van 250 mg zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat er geen gegevens zijn of deze tabletvorm geschikt is voor gebruik bij deze kinderen. Voor jongere kinderen kan uitgeweken worden naar een andere farmaceutische vorm.

#### *Oudere populatie, verzwakte patiënten en patiënten met verminderde creatinineklaring*

De dosis moet worden verlaagd bij ouderen, verzwakte patiënten en patiënten met een verminderde creatinineklaring, omdat de eliminatie van de metabole producten van metamizol verlengd kan zijn.

#### *Ernstige nier- en leverfunctiestoornis*

Tot op heden is er onvoldoende ervaring met langdurig gebruik van metamizol bij patiënten met milde tot matige lever- en nierinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

De tabletten moet met wat vloeistof zonder te kauwen worden ingenomen. Er zijn geen resultaten beschikbaar voor het mengen van dit product met voedsel en drankjes, en daarom wordt dit afgeraden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere pyrazolonderivaten of pyrazolidinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bloeddyscrasiën, inclusief Granulocytopenie ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) of een episode van agranulocytose ongeacht de achtergrond in de voorgeschiedenis.
- Aandoeningen van de beenmergfunctie (bijv. na behandeling met cytostatica) of ziekten van het hematopoëtische systeem.
- Patiënten met bekende bronchospasmen of anafylactische reacties (bijv. urticaria, rinitis, angio-oedeem) op analgetica, zoals intolerantie voor acetylsalicylzuur, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, indomethacine of naproxen.
- Ernstige leveraandoeningen, waaronder hepatische porfyrie.
- Ernstige nieraandoening (creatinineklaring  $< 30 \text{ ml / min}$ ).
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Erfelijke glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- Borstvoeding.
- Eerste en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Het gebruik van methotrexaat.
- Het gebruik van cytostatica die mogelijk beenmergdepressie geven.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Metamizol mag alleen worden gebruikt als het voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijkheid van bijwerkingen of als er geen geschikt of beschikbaar alternatief is.

Het gebruik van metamizol brengt een zeldzaam, maar levensbedreigend risico van agranulocytose en anafylactische shock met zich mee, soms met fatale afloop.

Daarom moet metamizol worden vermeden bij patiënten bij wie eerder sprake was van een verstoorde beenmergfunctie (bijv. behandeling met cytostatica) of een abnormaal bloedbeeld, of de toediening moet plaatsvinden onder medisch toezicht en met monitoring van het bloedbeeld.

#### *Agranulocytose*

Deze reactie treedt zelden op, maar kan fataal zijn. De reactie is niet dosisafhankelijk en kan op elk willekeurig moment optreden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, en zelfs nog na het stoppen van het gebruik van metamizol.

De patiënt moet erop worden gewezen dat hij de arts moet raadplegen in geval van symptomen die mogelijk het gevolg zijn van neutropenie, zoals koorts, koude rillingen, keelpijn of mondzweren. De toediening dient in dat geval onmiddellijk te worden stopgezet en medisch zorg is vereist.

Als zich neutropenie ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) ontwikkelt, moet de toediening van metamizol worden stopgezet en moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd tot de aandoening is verdwenen.

Als metamizol gedurende een langere periode gebruikt wordt, moet regelmatig een compleet bloedbeeld - inclusief een differentiële telling van de leukocyten - worden genomen

#### *Pancytopenie*

Als zich pancytopenie ontwikkelt, moet de toediening van metamizol onmiddellijk worden stopgezet en moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd tot de aandoening is verdwenen. De patiënt moet erop worden gewezen dat hij onmiddellijk een arts moet raadplegen in geval van tekenen van bloeddyscrasie, zoals malaise, infectie, aanhoudende koorts, huidbloedingen, bloedingen en bleekheid.

#### *Hemolytische en aplastische anemie*

Er zijn waren meldingen van hemolytische anemie en aplastische anemie tijdens toediening van metamizol (zie rubriek 4.8).

#### *Anafylactische shock*

Dergelijke reacties doen zich voornamelijk voor bij daarvoor gevoelige patiënten. Daarom mag metamizol pas na zorgvuldige beoordeling worden voorgeschreven aan atopische en astmapatiënten. Patiënten met een risico op een anafylactische shock mogen metamizol alleen onder strikt medisch toezicht gebruiken.

#### *Anafylactische/anafylactoïde reacties*

Bij patiënten met een risico op anafylactische / anafylactoïde reacties mag metamizol alleen na een zorgvuldige beoordeling van de baten / risicoverhouding worden gebruikt, als er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn. Bovendien mag de behandeling alleen worden uitgevoerd onder strikt medisch toezicht.

Het gevaar van potentieel ernstige anafylactoïde reacties op metamizol is opvallend hoger voor patiënten met (zie rubriek 4.3):

- asthma bronchiale, in het bijzonder bij gelijktijdige aanwezigheid van rinosinusitis en neuspoliepen;
- chronische urticaria;
- alcoholintolerantie;
- intolerantie voor kleurstoffen (bijv. tartrazine) of conserveermiddelen (bijv. benzoaten).

#### *Diverse huidsymptomen*

Het gebruik van metamizol is in verband gebracht met levensbedreigende huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Als zich symptomen van SJS en TEN voordoen, zoals progressieve huiduitslag in combinatie met frequente blaarvorming of slijmvlieslaesies, moet de behandeling met metamizol onmiddellijk worden stopgezet en deze mag nooit meer worden gestart. De patiënten moeten op deze huidsymptomen worden geattendeerd. Ze moeten nauwlettend op huidreacties worden gemonitord, met name in de eerste weken van de behandeling.

Er zijn meldingen van pemphigus vulgaris tijdens toediening van metamizol geweest (zie rubriek 4.8).

#### *Sporadisch optredende hypotensieve reacties*

Metamizol kan hypotensieve reacties induceren. Deze reacties zijn waarschijnlijk dosisafhankelijk.

Deze ernstige hypotensieve reacties dienen te worden voorkomen:

- de bloedsomloop moet worden genormaliseerd bij patiënten met lage bloeddruk, instabiele circulatie, vroeg stadium van circulatoir falen, vochtverlies of dehydratie;
- voorzichtigheid is geboden als de patiënt hoge koorts heeft.

Bij deze patiënten zijn dan ook zorgvuldige controle van de indicatie en nauwlettende monitoring vereist bij gebruik van Dolamizol. Preventieve maatregelen (bijv. stabiliseren van de bloedsomloop) kunnen nodig zijn om het risico van hypotensieve reacties te verminderen.

Bij patiënten bij wie onder alle omstandigheden een bloeddrukdaling moet worden voorkomen (zoals patiënten met ernstige coronaire hartziekte of een relevante stenose van vaten die de hersenen van bloed voorzien) mag metamizol alleen worden gebruikt als de hemodynamische parameters nauwlettend worden gemonitord.

#### *Coronaire hartziekte of ernstige stenose*

Metamizol vermindert de remming van de plaatjesaggregatie door een lage dosis aspirine (zie rubriek 4.5, interactie met acetylsalicylzuur (aspirine)). Gelijktijdige toediening van metamizol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, waaronder beroerte, myocardinfarct en mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met een lage dosis aspirine voor coronaire arteriële aandoeningen of een voorgeschiedenis van beroerte. Het is vastgesteld dat maatregelen om aspirine te nemen vóór de toediening van metamizol niet nuttig waren om de interactie te voorkomen, en dat de interactie van metamizol op de effecten van aspirine op de bloedplaatjesaggregatie kan worden verlengd. Daarom moet het gebruik van metamizol indien mogelijk worden vermeden bij patiënten die een lage dosis aspirine nodig hebben. Als het gebruik onvermijdelijk is bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken, moet metamizol worden toegediend onder strikt medisch toezicht, in de kleinste effectieve dosis, en alleen voor een korte periode.

#### *Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel*

Gevallen van acute hepatitis van voornamelijk hepatocellulair patroon werden gemeld bij patiënten die met metamizol werden behandeld, met een aanvang van enkele dagen tot een paar maanden na de start van de behandeling. Tekenen en symptomen omvatten verhoogde leverenzymen in het serum met of zonder geelzucht, vaak in het kader van andere overgevoeligheidsreacties op het geneesmiddel (bijv. huiduitslag, bloeddyscrasieën, koorts en eosinofilie) of gepaard gaande met kenmerken van auto-immuunhepatitis. De meeste patiënten herstelden bij stopzetting van de behandeling met metamizol; toch werd in geïsoleerde gevallen progressie naar acuut leverfalen gemeld waarvoor levertransplantatie nodig was.

Het mechanisme van door metamizol geïnduceerd leverletsel is niet volledig opgehelderd, maar de beschikbare gegevens duiden op een immuno-allergisch mechanisme.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts indien symptomen die wijzen op leverletsel optreden. Bij dergelijke patiënten moet metamizol worden stopgezet en moet de leverfunctie worden beoordeeld.

Metamizol mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een episode van leverletsel tijdens de behandeling met metamizol, waarvoor geen andere oorzaak van leverletsel is vastgesteld.

Tijdens de behandeling met metamizol moet het gebruik van alcohol worden vermeden.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan kinderen jonger dan 15 jaar.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Metamizol kan bij gelijktijdige toediening de bloedspiegel van ciclosporine verlagen, waarmee rekening moet worden gehouden bij gelijktijdige toediening. Daarom wordt aanbevolen de plasmaspiegels van ciclosporine te monitoren.

Als metamizol tegelijk met methotrexaat wordt toegediend, in het bijzonder bij ouderen, kan de hematotoxiciteit van methotrexaat toenemen. Deze combinatie dient daarom te worden vermeden.

Metamizol heeft een effect op de trombocytenuitstrooming en kan het effect van acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming verminderen. Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur (aspirine) op de aggregatie van bloedplaatjes verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie (zie rubriek 4.4).

Metamizol kan de plasmaconcentratie van bupropion verlagen. Bij gelijktijdige toediening van beide middelen is daarom voorzichtigheid geboden.

#### *Farmacokinetische inductie van metaboliserende enzymen:*

Metamizol kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion, efavirenz, methadon, valproaat, cyclosporine, tacrolimus of sertraline kan een vermindering in plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol gelijktijdig wordt toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Metamizol kan de effecten van alcohol versterken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van metamizol bij zwangere vrouwen. Op basis van gepubliceerde gegevens van zwangere vrouwen die tijdens het eerste trimester aan metamizol waren blootgesteld (n = 568), zijn geen aanwijzingen voor teratogene of embryotoxische effecten gevonden. In geselecteerde gevallen kunnen enkele doses metamizol tijdens het eerste en tweede trimester aanvaardbaar zijn als er geen andere behandelingsopties bestaan. Over het algemeen wordt het gebruik van metamizol tijdens het eerste en tweede trimester echter niet aanbevolen. Gebruik tijdens het derde trimester wordt geassocieerd met foetotoxiciteit (nierfunctiestoornis en ductus arteriosus vernauwing) en daarom is het gebruik van metamizol gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). In geval van onbedoeld gebruik van metamizol tijdens het derde trimester moet vruchtwater en de ductus arteriosus worden gecontroleerd door echografie en echocardiografie.

Metamizol passeert de placentabarrière.

Bij dieren veroorzaakte metamizol reproductietoxiciteit maar geen teratogeniteit (zie rubriek 5.3).

### *Borstvoeding*

De afbraakproducten van metamizol gaan in aanzienlijke hoeveelheden over in de moedermelk en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Vooral het herhaald gebruik van metamizol tijdens borstvoeding moet daarom worden vermeden. In geval van eenmalige toediening van metamizol worden de moeders geadviseerd om de moedermelk gedurende 48 uur na de dosis te verzamelen en weg te gooien.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Metamizol kan slaperigheid, vermoeidheid en hypotensie veroorzaken. Daarom moet patiënten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen en geen procedures uit te voeren die alertheid vereisen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### *a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De belangrijkste bijwerkingen (agranulocytose, leukocytopenie, trombocytopenie, bloedarmoede, anafylactische shock, huid- en slijmvlieslaesies) zijn gerelateerd aan overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zelfs optreden na meervoudig gebruik en zelfs na gebruik zonder complicaties.

*b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm*

De mogelijke bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Dolamizol-tabletten werden door de categorieën van het MedDRA-systeem in volgende orgaanklassen ingedeeld:

<b>System/ orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>zelden (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt;1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Leucopenie	Aplastische anaemie, agranulocytose <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>2</sup> en pancytopenie, in sommige gevallen met fatale afloop	Haemolytische anaemie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reactie, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, soms met fatale afloop. <sup>3</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>			Kounis syndroom (allergische acuut coronairsyndroom).
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Hypotensie <sup>4</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, Borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			Asthma crisis, in het bijzondere bij patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Rash		Bepaalde ernstige, geneesmiddelgerelateerde huidreacties zoals Stevens-Johnsson or Lyell syndroom, pemphigus vulgaris
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Zeer zelden: acute verslechtering van de nierfunctie, in het bijzonder als in de anamneses melding wordt gemaakt van een eerdere nierziekte, in sommige gevallen gepaard gaande met oligurie of anurie en proteinurie	acute interstitiële nefritis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Door een geneesmiddel veroorzaakt leverletsel, waaronder acute hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.4)

*c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

<sup>1</sup>*Symptomen van agranulocytose:* koorts, koude rillingen, keelpijn, slikproblemen en mond, nasale, larynxale, genitale en perianale ontstekingen. Karakteristieke agranulocytose symptomen kunnen minimaal zijn bij patiënten die antibiotica krijgen. De onmiddellijke stopzetting van de therapie is essentieel vanuit het oogpunt van herstel. Daarom moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet als een van de bovengenoemde symptomen optreedt.

<sup>2</sup> *Symptomen van trombocytopenie:* hemorragische diathese en / of vlekachtige hemorragieën in de huid of slijmvliezen.

<sup>3</sup> *Anafylactische shock en anafylactische / anafylactoïde reacties, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn,* die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, soms met fatale afloop. Deze reacties kunnen optreden na eerder gebruik zonder problemen. *Waarschuwingssignalen van anafylactische shock* zijn onder meer koud zweet, hypotensie, duizeligheid, zwakte, misselijkheid, huidverkleuring en kortademigheid. Daarnaast kunnen zich gezichtsoedeem, pruritus, beklemd gevoel op de borst, palpities en koude extremiteiten voordoen.

De reactie op het geneesmiddel kan onmiddellijk optreden of enkele uren na de inname van de Dolamizol tablet, hoewel dergelijke reacties zich doorgaans binnen één uur na de inname ontwikkelen. Lichtere anafylactische reacties omvatten doorgaans huid- of slijmvlies-symptomen (pruritus, branderig gevoel, blozen, galbulten en oedeem), ademhalingsmoeilijkheden en in zeldzame gevallen gastro-intestinale klachten. De minder ernstige gevallen kunnen zich ontwikkelen tot ernstige aandoeningen met gegeneraliseerde urticaria, ernstig angio-oedeem (waaronder larynxoedeem), hevige bronchospasmen, aritmie en hypotensie (soms na eerdere hypertensie) en circulatoire collaps. Bij patiënten met door analgetica geïnduceerd astma-syndroom manifesteert overgevoeligheid zich meestal in de vorm van een astma-aanval.

<sup>4</sup> Na de toediening van metamizol ontwikkelt zich in sommige gevallen voorbijgaande hypotensie (zonder andere symptomen van anafylactische reactie); zelden kan deze reactie resulteren in kritisch lage bloeddrukmetingen.

De roodachtige verkleuring van de urine bij zure pH is te wijten aan een van de metabolieten.

#### *Melding van vermoedelijke bijwerkingen*

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Bij acute overdosering zijn misselijkheid, braken, buikpijn, nierfunctiestoornis/nierfalen (bijv. door interstitiële nefritis), in zeldzamere gevallen symptomen gerelateerd aan het centrale zenuwstelsel (duizeligheid, slaperigheid, coma, epileptische aanvallen), bloeddrukdaling (soms resulterend in shock) en hartritmestoornis, tachycardie, gemeld.

Wanneer hogere doses zijn ingenomen, kan een roodachtige verkleuring van de urine worden waargenomen door de excretie van een onschadelijke metaboliet (rubazonzuur).

### *Therapie*

In geval van overdosering moeten patiënten die bij bewustzijn zijn binnen een korte tijd  $\frac{3}{4}$  – 1 liter lauwwarm zout water drinken (1-2 eetlepels zout opgelost in één glas water), waarna braken moet worden opgewekt. Voor kleine kinderen (1-6 jaar) wordt eenzelfde behandeling aanbevolen, waarbij zout water wordt vervangen door vruchtensap. Het volume ervan hangt af van het gewicht van het kind. Er is geen specifiek antidotum bekend. Als er sinds de inname maar een korte tijd is verstreken, kan worden geprobeerd de systemische absorptie in eerste instantie te verminderen door middel van detoxificatie (bijv. maagspoeling) of instillatie van actieve kool. De belangrijkste metaboliet (4-N-methylaminoantipyrine) kan worden geëlimineerd door hemodialyse, hemofiltratie, hemoperfusie of plasmafiltraat.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica  
ATC-code: N02BB02

Metamizol (dipyron, noraminofenazon, novamidazofen) is een pyrazolonderivaat, een sterk analgeticum en antipyreticum met een matig anti-inflammatoir effect. Metamizol oefent zijn werking waarschijnlijk uit via de centrale en perifere remming van de prostaglandinesynthese. Metamizol vermindert de prostaglandinesynthese in zowel het perifeer als het centraal zenuwstelsel door middel van remming van cyclo-oxygenase-1 (COX-1) en cyclo-oxygenase-2 (COX-2).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt de serumpiekconcentratie van metamizol in 1 tot 2 uur ( $t_{max}$ ) bereikt. De serumpiekconcentratie van 4-MAA ( $C_{max}$ ) was 11, 21 en 41 mcg/ml na orale toediening van respectievelijk 750, 1500 en 3000 mg metamizol.

#### Distributie

Metamizol bindt zwak aan plasmaeiwitten; de totale eiwitgebonden fractie van 4-MAA is 58% en die van 4-AA 48%.

Na orale toediening was het schijnbare verdelingsvolumen ( $V_d$ ) van 4-MAA 1,19 l / kg vetvrije massa.

De werkzame metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden, maar kunnen daarin 48 uren na orale toediening niet worden aangetoond.

#### Biotransformatie

Bij oraal gebruik wordt metamizol niet-enzymatisch gehydrolyseerd tot zijn werkzame metaboliet, 4-methylaminoantipyrene (4-MAA), dat verder wordt gemetaboliseerd tot zijn tweede metaboliet, 4-aminoantipyrene (4-AA).

De 4-AAA is de belangrijkste metaboliet die in de urine voorkomt.

De biologische beschikbaarheid van oraal metamizol wordt niet significant beïnvloed door een maaltijd.

#### Eliminatie

Metamizol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden in de vorm van onwerkzame metabolieten (4-formylaminoantipyrene en 4-FAA).

De halfwaardetijd van 4-MAA ( $t_{1/2}$ ) is 2 tot 3 uur; de halfwaardetijd van 4-AA is 4 tot 5 uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De lineariteit van de farmacokinetiek van de metamizolmetabolieten (4-MAA, 4-AA, 4-FAA en 4-AAA) is onderzocht in een klinische studie na toediening van enkelvoudige orale doses met 750, 1500 en 3000 mg metamizol aan 15 gezonde mannelijke vrijwilligers. De gemiddelde  $C_{max}$  van 4-MAA nam lineair toe met de dosis, terwijl de AUC van 4-MAA niet proportioneel was met de dosis na toediening van 1500 en 3000 mg metamizol. Voor 4-AA was de toename in gemiddelde  $C_{max}$  lineair, maar de toename in AUC niet. De verhogingen van de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC voor 4-FAA na doses van 1500 en 3000 mg waren niet proportioneel met de dosis. De toenames in gemiddelde  $C_{max}$  en AUC voor 4-AAA waren ongeveer proportioneel met de dosisverhoging. Er waren geen significante verschillen in renale klaring tussen doses voor een van de vier metabolieten. De waargenomen niet-lineariteiten weerspiegelen de verzadigbaarheid van de metabole routes. Hoewel ze statistisch significant waren, waren de afwijkingen van de lineariteit echter marginaal en zouden niet

klinisch relevant moeten zijn voor de analgetische werkzaamheid van metamizol in het geteste dosisbereik.

Kenmerken in specifieke personengroepen, of patiënten

*Leverziekte:*

De dispositie van 4-MAA, 4-AA, 4-FAA en 4-AAA wordt verminderd door chronische leverziekte na een enkele orale dosis metamizol.

*Nierziekte:*

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben geen verminderde eliminatie van metamizol.

*Leeftijd:*

In een onderzoek werd de farmacokinetiek van 4-MAA geëvalueerd, na toediening van een enkele orale dosis metamizol 1 g tot 12 jonge (21-30 jaar) en 9 oudere (73-90 jaar) gezonde vrijwilligers. Maximale concentratie, tijd tot piek en absorptiesnelheid van 4-MAA waren vergelijkbaar voor beide groepen. De eliminatiehalfwaardetijd was  $2,6 \pm 0,2$  uur voor jongeren en  $4,5 \pm 0,5$  uur voor ouderen. De totale klaring van 4-MAA, gecorrigeerd voor magere lichaamsmassa, was lager bij ouderen dan bij jongeren. Er waren geen verschillen tussen de groepen in het schijnbare distributievolume. Een goede correlatie werd gevonden tussen de totale lichaamsklaring van 4-MAA en de creatinineklaring, die ook bij ouderen was verminderd.

*Geslacht:*

Er werd geen geslachtsverschil in de farmacokinetiek van 4-MAA waargenomen in een onderzoek met eenmalige toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de preklinische veiligheidsonderzoeken zijn schadelijke effecten van metamizol waargenomen in doses diverse keren hoger dan die worden gebruikt voor het therapeutische bereik bij de mens. Deze effecten zijn vanuit het oogpunt van klinische toepassing niet van belang.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Povidon K25  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Talk (E553b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

48 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 x 10, 1 x 20 of 2 x 10 tabletten in witte, ondoorzichtige PVC/PVdC/Al blisterverpakking en kartonnen doos.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allgen Pharmaceuticals & Generics B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 124159

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 Maart 2021

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 5 juli 2022