

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Litalgin tabletti

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 koliikkikivut.
Rakkokouristukset.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Erityispopulasryhmät

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
- Aikaisemmin ilmennyt särkylääkkeiden käyttöön liittyvä astma tai anafylaktinen reaktio
- Akuutti hepaattinen porfyria
- Synnynnäinen glukoosi-6-fosfaasidehydrogenaasientsyymin puute (altistaa hemolyyttiselle anemialle)
- Viimeinen raskauskolmannes

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

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 hemodynamiikka on muusta syystä epästabili.

Litalgin-valmisteen sisältämän metamitsolin harvinaisena haittavaikutuksena saattaa ilmetä häiriöitä 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 pitäisi käyttää vain lyhyimmän tarvittavan ajan. Potilaalle pitää antaa ohjeet lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkäriin, jos anafylaksian oireita (hikisyys, verenpaineen lasku, tajuttomuus jne.) tai agranulosytoosiin liittyviä oireita (kuumeilu, nivelkivut ja kurkkukipu jne.) ilmaantuu.

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

Jos potilaalla on esiintynyt metamitsolin käyttöön liittyvä anafylaktinen reaktio, luuytimen toiminnan heikkeneminen tai agranulosytoosi, häntä ei saa koskaan altistaa lääkkeelle uudelleen.

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 värjäytyä punaiseksi. Värjäytymisen aiheuttaa virtsaan erittyvä vaaraton aineenvaihduntatuote rubatsonihappo.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metamitsoli saattaa pienentää seerumin siklosporiinipitoisuutta.

Metamitsolin ja klooripromatsiinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavan hypotermian riskin.

Metamitsoli tai sen metaboliitit voivat mahdollisesti toimia CYP2B6:n ja CYP3A4:n induktoreina, millä voi olla vaikutusta näiden entsyymien hajottamien lääkeaineiden metaboliaan.

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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Litalgin-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille.

On vain vähän tietoa 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 koneiden käyttökykyyn

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 arviointiin).

Verisuonisto: Yleiset: verenpaineen lasku, erityisesti laskimoinjektion jälkeen. *Veri ja imukudos:* Harvinaiset: verenkuvan muutokset, kuten agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia ja pansytopenia, joihin on raportoitu liittyneen lisääntyntä kuolleisuutta.

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

Iho ja ihonalainen kudokset: Harvinaiset: ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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-metyyliaminoantipyrinillä, 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

4 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

30 ja 100 tablettia, muovitölkki (HDPE), muovikansi (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

10.7.2020