

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

417/2022. (X. 27.) Korm. rendelet egyes egészségügyi
ellátásokhoz való hatékonyabb hozzáférést elősegítő
veszélyhelyzeti intézkedésekről 2138

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

37/2022. (X. 28.) BM rendelet az egészségügyi szakellátás
társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdé-
seiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet és a törzsköny-
vezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt
kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba
való befogadásának szempontjairól és a befogadás
vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004.
(IV. 26.) ESZCSM rendelet módosításáról 2139

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és
a haemolytikus uraemiás szindróma (HUS) kezeléséről 2147

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a védőnő feladatairól az óvodában 2219

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi
Intézet FoNo VIII-2/2022. sz. közleménye a Szabványos
Vényminták VIII. kiadásának módosításáról 2235

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi
Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos
felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról 2399

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 2400

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

A Kormány 417/2022. (X. 27.) Korm. rendelete

egyes egészségügyi ellátásokhoz való hatékonyabb hozzáférést elősegítő veszélyhelyzeti intézkedésekről

A Kormány az Alaptörvény 53. cikk (2) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében, figyelemmel a katasztrófavédelemről és a hozzá kapcsolódó egyes törvények módosításáról szóló 2011. évi CXXVIII. törvény 51/A. § (3) és (4) bekezdésére, az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

- 1. §** (1) Az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény (a továbbiakban: Eüak.) 35/F. § (3) bekezdésétől eltérően az adatokat a működtető az érintett halálát követő 10 évig, az egészségügyi dokumentációra vonatkozó jogszabályok szerint őrzi meg.
- (2) Az Eüak. 35/I. § (1) bekezdésétől eltérően az önrendelkezési nyilvántartás érintettre vonatkozó bejegyzéseit az érintett halála után 10 évvel helyreállíthatatlanul törölni kell.
- (3) Az Eüak. 35/J. § (2) bekezdésétől eltérően az egészségügyi profilban rögzített adatokat az érintett halála után 10 évvel helyreállíthatatlanul törölni kell.
- (4) Az Eüak. 35/M. § (1) bekezdésétől eltérően a működtető a nyilvántartásban az érintettre vonatkozó adatot az érintett halálát követő 10 év elteltével törli.
- 2. §** Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény (a továbbiakban: Gytv.) 7. § (4) bekezdésétől eltérően a Gytv. 7. § (1)–(3) bekezdése alapján kiadott engedély érvényességi idejét a gyógyszerészeti államigazgatási szerv a gyártó kérelmére a Gytv. 7. § (1)–(3) bekezdésében fennálló feltételek fennállása alatt, különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekből, kérelmenként legfeljebb egy évvel meghosszabbíthatja. A Gytv. 7. § (1)–(3) bekezdésében foglalt feltételek fennállásának értékelése során a gyógyszerészeti államigazgatási szerv azt is vizsgálja, hogy a vizsgálati gyógyszer vagy gyógyszer hozzáférhetővé tétele és alkalmazása a Gytv. szerinti más jogalapon biztosítható-e. Ha a vizsgálati gyógyszer vagy gyógyszer hozzáférhetővé tétele a Gytv. szerinti más jogalapon is biztosítható, a gyógyszerészeti államigazgatási szerv a Gytv. 7. § (1)–(3) bekezdése alapján kiadott engedélyt hivatalból visszavonja.
- 3. §** A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény (a továbbiakban: Gyftv.) 11. §-ától eltérően az önellenőrzési célt szolgáló SARS-CoV-2-fertőzés kimutatására szánt antigén gyorsesztt in vitro diagnosztikai orvostechikai eszköz forgalmazását a Gyftv. 67. § (1) bekezdése szerinti vállalkozás is végezheti a gyártó által rendelkezésre bocsátott tájékoztatóban foglaltaknak megfelelően, összhangban a SARS-CoV-2-fertőzés diagnosztizálására szolgáló antigén gyorsesztek európai uniós alkalmazási követelményeivel.
- 4. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő napon lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

III. RÉSZ

Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

A belügyminiszter 37/2022. (X. 28.) BM rendelete

az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet és a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet módosításáról

A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (4) bekezdés k) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva,

a 2. alcím, valamint az 1. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (3) bekezdés c) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva – a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 148. § (1) bekezdés 2. pontjában meghatározott feladatkörében eljáró pénzügyminiszterrel egyetértésben –
a következőket rendelem el:

1. Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosítása

- 1. §** Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet (a továbbiakban: R1.) a következő 28/A. §-sal egészül ki.
- „28/A. § E rendeletnek az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet és a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet módosításáról szóló 37/2022. (X. 28.) BM rendelet 3. § a)–d) pontjával tételes elszámolás alá eső hatóanyagok köréből hatályon kívül helyezett hatóanyagok vonatkozásában az érintett hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó támogatási kategóriát és mértékét megállapító eljárás részletes szabályait megállapító, az érettségi vizsga vizsgaszabályzatának kiadásáról szóló 100/1997. (VI. 13.) Korm. rendelet és a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosításáról szóló 363/2022. (IX. 23.) Korm. rendelettel megállapított 22/A. § szerinti eljárás 28. § (3) bekezdése szerinti eredményének érvénybe lépésétől pénzügyi keret terhére elszámolás nem lehetséges, a természetben biztosított készítményekre az egészségügyi szolgáltató részéről rendelés nem adható le, csak a már részére kiszállított gyógyszerek felhasználására van lehetőség a tételes finanszírozás keretében.”
- 2. §** Az R1. 1/A. számú melléklet 1/a1., 1/a2., 1/b1., 1/b2., 2/a., 3., 4., 5., 6/a1., 6/a2., 6/b., 6/c., 6/d., 7/a., 7/b1., 7/b2., 7/b3., 7/b4., 7/b5., 7/b6., 7/b7., 7/b8., 7/b9., 7/b10., 7/b11., 7/b12., 7/b13., 7/b14., 7/b15., 8/a1., 8/a2., 8/a3., 8/a4., 8/a5., 8/a6., 8/a7., 8/a8., 8/a9., 8/a10., 8/a11., 8/b., 8/c1., 8/c2., 8/c3., 8/c4., 8/d1., 8/d2., 8/d3., 8/d4., 8/e2.1., 8/e2.2., 8/e2.3., 8/e3.1., 8/e3.2., 8/e3.3., 8/f., 8/g., 8/h., 10., 11., 12., 13., 14., 14/a., 15/a., 15/b. pontjában a „2912 Pécsi Tudományegyetem” szövegrész helyébe az „U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ” szöveg, a „2915 Semmelweis Egyetem” szövegrész helyébe az „U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ” szöveg lép.
- 3. §** Hatályát veszti az R1.
- a) 1/A. számú melléklet 1/a1., 1/a2., 1/b1., 1/b2., 2/a., 3–5., 6/1a. és 6/b. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06052 adalimumab” sor,
- b) 1/A. számú melléklet 3., 5. és 6/a1. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06050 certolizumab-pegol” sor,

- c) 1/A. számú melléklet 3–5., 6/a1. és 6/b. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06051 etanercept” sor,
- d) 1/A. számú melléklet 3–4. és 6/a1. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06055 golimumab” sor,
- e) 1/A. számú melléklet 7/a. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06026 thalidomid” és a „06027 lenalidomid” sor,
- f) 1/A. számú melléklet 8/a1., és 8/a2., pontja,
- g) 1/A. számú melléklet 8/a4. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű részében a „06013 gefitinib” és „06046 erlotinib” sor,
- h) 1/A. számú melléklet 8/a5. pontja,
- i) 1/A. számú melléklet 8/b. pontja,
- j) 1/A. számú melléklet 15/a., 15/c. és 15/d. pontja.

2. A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet módosítása

- 4. §** (1) A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet (a továbbiakban: R2.) 25. §-a a következő (21) bekezdéssel egészül ki:
- „(21) A 2. melléklet EÜ100 77/a1. és EÜ100 77/a2. pontja alá befogadott gyógyszereket vényen kizárólag a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 22/A. §-a szerinti eljárás 28. § (3) bekezdése szerinti eredményének érvénybe lépésétől lehet rendelni.”
- (2) Az R2. 2. számú melléklete az 1. melléklet szerint módosul.

3. Záró rendelkezések

- 5. §** (1) Ez a rendelet – a (2) bekezdésben foglalt kivétellel – 2022. november 1-jén lép hatályba.
- (2) A 3. § az érettségi vizsga vizsgaszabályzatának kiadásáról szóló 100/1997. (VI. 13.) Korm. rendelet és a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosításáról szóló 363/2022. (IX. 23.) Korm. rendelet hatálybalépését követő harmadik hónap 1. napján lép hatályba.

Dr. Pintér Sándor s. k.,
belügyminiszter

1. melléklet a 37/2022. (X. 28.) BM rendelethez

1. Az R2. 2. számú melléklete a következő EÜ100 8/h3. ponttal egészül ki:

„EÜ100 8/h3.

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

Prostatarákban szenvedő férfiak kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:

Kijelölt intézmény

Kijelölt intézmény

SZAKKÉPESÍTÉS:

Klinikai onkológia

Urológia

JOGOSULTSÁG:

írhat

írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)

C61

Kijelölt intézmények:

Város	Intézmény neve
Budapest	Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
Budapest	Dél-pesti Centrumkórház-Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
Budapest	Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház
Budapest	Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet
Budapest	Szent Imre Kórház
Budapest	Uzsoki utcai Kórház
Budapest	Országos Onkológiai Intézet
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Budapest	Szent Margit Kórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Győr	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
Gyula	Békés Megyei Központi Kórház
Kaposvár	Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Kistarcsa	Pest Megyei Flór Ferenc Kórház
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Salgótarján	Szent Lázár Megyei Kórház
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Székesfehérvár	Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Szekszárd	Tolna Megyei Balassa János Kórház
Szentes	Dr. Bugyi István Kórház
Szolnok	Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Tatabánya	Szent Borbála Kórház
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház
Zalaegerszeg	Zala Megyei Szent Rafael Kórház

2. Az R2. 2. számú melléklete a következő EÜ100 8/u. ponttal egészül ki:

„EÜ100 8/u.

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

Nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:

Kijelölt intézmény

Kijelölt intézmény

SZAKKÉPESÍTÉS:

Klinikai onkológia

Tüdőgyógyászat

JOGOSULTSÁG:

írhat

írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)

C34

Kijelölt intézmények:

Város	Intézmény neve
Budapest	Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
Budapest	Dél-pesti Centrumkórház-Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
Budapest	Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet
Budapest	Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház
Budapest	Uzsoki utcai Kórház
Budapest	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
Budapest	Országos Onkológiai Intézet
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Budapest	Szent Margit Kórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Deszk	Csongrád-Csanád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza
Edelény	Koch Róbert Kórház és Rendelőintézet
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Farkasgyepű	Veszprém Megyei Tüdőgyógyintézet
Győr	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
Gyula	Békés Megyei Központi Kórház
Kaposvár	Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Kistarcsa	Pest Megyei Flór Ferenc Kórház
Mátraháza	Mátrai Gyógyintézet
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Salgótarján	Szent Lázár Megyei Kórház
Sopron	Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Székesfehérvár	Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Szekszárd	Tolna Megyei Balassa János Kórház
Szolnok	Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Tatabánya	Szent Borbála Kórház
Törökbálint	Tüdőgyógyintézet Törökbálint
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház
Zalaegerszeg	Zala Megyei Szent Rafael Kórház

„

3. Az R2. 2. számú melléklete a következő EÜ100 38/c. ponttal egészül ki:

„EÜ100 38/c.

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

Aktív, előrehaladott myeloma multiplex kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll eljárásrend szerint.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:

Kijelölt intézmény

SZAKKÉPESÍTÉS:

Hematológia

JOGOSULTSÁG:

írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)

C9000

Kijelölt intézmények:

Város	Intézmény neve
Budapest	Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
Budapest	Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet
Budapest	Országos Onkológiai Intézet
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Budapest	Szent Margit Kórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Győr	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
Gyula	Békés Megyei Központi Kórház
Kaposvár	Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Székesfehérvár	Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Szekszárd	Tolna Megyei Balassa János Kórház
Szolnok	Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Tatabánya	Szent Borbála Kórház
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház
Zalaegerszeg	Zala Megyei Szent Rafael Kórház

„

4. Az R2. 2. számú melléklete a következő EÜ100 77/a1. és 77/a2. ponttal egészül ki:

„EÜ100 77/a1.

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

- Crohn betegség
- Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score $\geq$ 9) colitis ulcerosa
- Spondylitis ankylopoetica
- Aktív, súlyos arthritis psoriatica

- Súlyos tünetekkel (PASI ≥ 15 vagy BSA ≥ 10 vagy DLQI ≥ 10) járó plakkos psoriasis
- Rheumatoid arthritis (több mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja)
- Juvenilis idiopáthiás arthritis.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG:
Kijelölt intézmény	Reumatológia	írhat
Kijelölt intézmény	Bőrgyógyászat	írhat
Kijelölt intézmény	Gastroenterológia	írhat
Kijelölt intézmény	Allergológia és klinikai immunológia	írhat
Kijelölt intézmény	Gyermekek gastroenterológia	írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)

K50, K51, L40, M05, M06, M07, M08, M45

Kijelölt intézmények:

Város	Intézmény neve
Budapest	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
Budapest	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Budapest	Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Budapest	Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet
Budapest	Budai Irgalmasrendi Kórház
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Szent Margit Kórház
Budapest	Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Debrecen	Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Esztergom	Vaszary Kolos Kórház
Győr	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
Gyula	Békés Megyei Központi Kórház
Hévíz	Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház
Kaposvár	Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Kistarcsa	Pest Megyei Flór Ferenc Kórház
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Székesfehérvár	Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Szekszárd	Tolna Megyei Balassa János Kórház
Szolnok	MÁV Kórház és Rendelőintézet
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház
Zalaegerszeg	Zala Megyei Szent Rafael Kórház

EÜ100 77/a2.**TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:**

A megelőző 3 hónapban e pont alá tartozó gyógyszerrel kezelt beteg részére, illetve azon beteg részére, akinél az EÜ77/a1. pontra besorolt készítményekkel szemben intolerancia áll fenn, vagy az adott készítmények kontraindikáltak, vagy az adott készítmények mellett a beteg progrediált, a finanszírozási eljárásrendekben meghatározottak szerint.

- Crohn betegség
- Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score $\geq$ 9) colitis ulcerosa kezelésére
- Spondylitis ankylopoetica
- Aktív, súlyos arthritis psoriatica
- Súlyos tünetekkel (PASI $\geq$ 15 vagy BSA $\geq$ 10 vagy DLQI $\geq$ 10) járó plakkos psoriasis
- Rheumatoid arthritis (több mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja)
- Juvenilis idiopáthiás arthritis.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG:
Kijelölt intézmény	Reumatológia	írhat
Kijelölt intézmény	Bőrgyógyászat	írhat
Kijelölt intézmény	Gastroenterológia	írhat
Kijelölt intézmény	Allergológia és klinikai immunológia	írhat
Kijelölt intézmény	Gyermekek gastroenterológia	írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)

K50, K51, L40, M05, M06, M07, M08, M45

Kijelölt intézmények:

Város	Intézmény neve
Budapest	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
Budapest	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Budapest	Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Budapest	Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet
Budapest	Budai Irgalmasrendi Kórház
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Szent Margit Kórház
Budapest	Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Debrecen	Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Esztergom	Vaszary Kolos Kórház
Győr	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
Gyula	Békés Megyei Központi Kórház
Hévíz	Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház
Kaposvár	Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Kistarcsa	Pest Megyei Flór Ferenc Kórház
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház

Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Székesfehérvár	Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Szekszárd	Tolna Megyei Balassa János Kórház
Szolnok	MÁV Kórház és Rendelőintézet
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház
Zalaegerszeg	Zala Megyei Szent Rafael Kórház

"

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002168
Érvényesség időtartama:	2025. szeptember 30.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Transzfuziológia és hematológia Tagozat

Prof. Dr. Vályi-Nagy István, belgyógyász, elnök

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Réti Marienn, belgyógyász, hematológus, transzfuziológus szakorvos, társszerző

Prof. Dr. Reusz György, csecsemő- és gyermekgyógyász, nefrológus, társszerző

Prof. Dr. Prohászka Zoltán, orvosi laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat

Prof. Dr. Gál János, anaeszteziológia-intenzív terápia szakorvosa, sürgősségi orvos, elnök, véleményező

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, nefrológus, csecsemő- és gyermekgyógyász, klinikai farmakológus, elnök, véleményező

3. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss Emese, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, belgyógyász, reumatológus, elnök, véleményező

4. Nefrológia és dialízis Tagozat

Prof. Dr. Wittmann István, belgyógyász, nefrológus, elnök, véleményező

5. Neonatológia Tagozat

Dr. Gárdos László, gasztroenterológus, neonatológus, csecsemő- és gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező

6. Neurológia Tagozat

Dr. Óváry Csaba, neurológus, elnök, véleményező

7. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

8. Szülészeti és Nőgyógyászati Tagozat

Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, elnök, véleményező

9. Transzplantáció Tagozat

Dr. Piros László, sebész, elnök, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem vettek részt.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem vettek részt.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem vettek részt.

Független szakértő(k):

Nem vettek részt.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Thrombotikus mikroangiopátiákban (thrombotikus thrombocytopeniás purpura, haemolytikus uraemiás szindróma) szenvedő betegek ellátása
Ellátási folyamat szakasza(i):	Diagnosztika, terápia, rizikóbecslés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	Minden thrombotikus thrombocytopeniás purpurában és haemolytikus uraemiás szindrómában szenvedő beteg
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0102 hematológia 0105 nefrológia
Ellátási forma:	J1 Járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés J7 Járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 Diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás F6 fekvőbeteg-szakellátás, sürgősségi ellátás A1 alapellátás
Progresszivitási szint:	I–II–III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK**1. Fogalmak**

ADAMTS13 relapsus: részleges vagy teljes ADAMTS13 remissziót követően újra 20% alá csökkenő ADAMTS13 aktivitás.

Amotosalen-UVA: vérkészítmények pathogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként amotosalen alkalmaznak és a készítményt ultraibolya „A” sugarakkal sugározzák be.

amotosalen-UVA-FFP: amotosalen-UVA technológiával patogén inaktivált FFP.

APA syndroma: antifosfolipid szindróma.

CD36 receptor: a trombocitákon, fagocitákon, máj-, zsír- és izomsejteken expresszáldó scavenger receptor.

HELLP syndroma: hemolysis-, elevated liver enzymes and low platelets tünetegyüttes.

Klinikai exacerbatio: klinikai válasz elérése után, de még a klinikai remisszió elérése előtt 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb ok kizárható) új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle, a plazmacsere vagy az anti-VWF terápia befejezését követő 30 napos időszakon belül.

Klinikai relapsus: klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárható) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapsust a súlyos ADAMTS13 deficiencia igazolásával kell alátámasztani.

Klinikai remisszió TTP-ben: fenntartott klinikai válasz plazmacsere és anti-VWF kezelés nélkül: legalább 30 napig vagy ADAMTS13 remisszió (részleges vagy teljes) elérése esetén, amelyik hamarabb következik be.

Klinikai válasz TTP-ben: fenntartott 150 G/L feletti thrombocytaszám, a felső normálérték másfélszeresét nem meghaladó LDH érték, új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás klinikai tünete nélkül.

Metilénkék: plazma készítmények vírusinaktiválásához használt vegyület.

Metilénkék-FFP: metilénkéssel vírusinaktivált FFP.

Plasmapheresis/plazmacsere: erre a célra kifejlesztett sejt vagy plazma szeparátorral történő olyan vértisztító eljárás (extrakorporális keringés), mely során a betegből kb. 40-60 ml/kg plazmát távolítanak el és az indikációtól függő összetételű szubsztitúciós oldattal (krisztalloid, szintetikus kolloid, albumin, friss fagyasztott plazma) pótolnak. Az eljárás célja intravascularis makromolekulák (nem dializálható) eltávolítása és esetenként valamilyen hiányzó plazmakomponens (pl. ADAMTS13 enzim, komplement regulátor fehérjék stb.) nagy volumenű pótlása.

Plazma transzfúzió: friss fagyasztott plazma beadása transzfúziós szereléken keresztül.

Refrakter TTP: Perzisztáló thrombocytopenia (< 50 G/L) és LDH emelkedés 5 plazmacsere és immunszuppresszív terápia ellenére.

Részleges ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás 20% vagy annál magasabb, de nem éri el a normál tartomány alsó értékét.

Riboflavin-UV: vérkészítmények pathogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként riboflavint (B₂-vitamin) alkalmaznak és a készítményt ultraibolya sugarakkal sugározzák be.

Riboflavin-UV-FFP: riboflavin-UV módszerrel patogén inaktivált FFP.

SD plazma: solvens-detergens módszerrel vírusinaktivált FFP.

Solvens-detergens (SD): lipid burokkal rendelkező vírusok elpusztítására alkalmas vírusinaktiváló módszer.

Teljes ADAMTS13 remisszió: az ADAMTS13 aktivitás meghaladja a normál tartomány alsó értékét.

2. Rövidítések

ANA:	Anti-nuclear antibody
ANCA:	Anti-neutrophil cytoplasmatic antibody
AKI:	Akut vesekárosodás (acute kidney injury)
ADAMTS13:	A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
aHUS:	Atípusos HUS
anti-Gbm:	Anti-glomerular basement membrane antibody
APA:	Antifosfolipid antitest
BCSH:	British Society for Haematology
BF:	Komplement B faktor
BSC:	Best supportive care
C3:	Komplement C3 komponens
C4:	Komplement C4 komponens
C5:	Komplement C5 komponens
CD46:	Membrane cofactor protein, vagy cluster of differentiation antigen 46
CFB:	Complement Factor B
CFH:	Complement Factor H
CFHR1:	Complement Factor H-related 1
CFI:	Complement Factor I
CMV:	Cytomegalovirus
CRP:	C-reaktív protein
DGKE:	Diacilglicerol kináz epsilon

DIC:	diszeminált intravasculáris coagulatio
DNS:	Dezoxiribonukleinsav
dsDNA:	Duplaszálú DNS
EBV:	Epstein-Barr vírus
EHEC:	Enterohaemorrhagiás E. coli
ENA:	Extrahálható nukleáris antigén
ESRD:	End stage kidney disease
FcRN:	Neonatólis Fc-receptor
FFP:	Friss fagyasztott plazma
HBV:	Hepatitis B vírus
HCV:	Hepatitis C vírus
HELLP:	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HF:	Komplement H faktor
HIV:	Human immunodeficiencia vírus
HUS:	Haemolytikus uraemiás szindróma
IBD:	Inflammatory bowel disease
IF:	Komplement I faktor
ISU:	Immunszuppresszív kezelés
ITP:	Immun trombocitopénia
iTTP:	Szerzett, autómun trombocitopénia purpura
IVIG:	Intravénás immunglobulin
LDH:	Laktát-dehidrogenáz
LMWH:	Low-molecular weight heparin
LPS:	Lipopolysacharid
MAHA:	Microangiopathiás haemolytikus anaemia
MCP:	Membrán kofaktor protein (CD46)
Met 1606:	Methionin 1606
MMACHC:	Methylmalonil aciduria és homocysteinuria
NAC:	N-acetilcisztein
NEAK:	Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
OGYÉI:	Országos Gyógyszerészeti Élelmezés-egészségügyi Intézet
PCR:	Polimeráz láncreakció
PEX:	Plasma exchange (plazmacsere)
PLG:	plazminogén
PNH:	paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria
RIPA:	Ristocetin-induced platelet aggregation
SARS-CoV-2:	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SLE:	Szisztémás lupus erythematosus
SP-HUS:	<i>Streptococcus pneumoniae</i> – asszociált HUS
SSC:	Szisztémás sclerosis
STEC-HUS:	Shiga-toxin termelő <i>Escherichia coli</i> fertőzéssel kapcsolat hemolitikus urémiás szindróma
THBD:	Thrombomodulin
TMA:	Trombotikus mikroangiopátia
TTP:	Thromboticus thrombocytopeniás purpura
Tyr 1605:	Tirozin 1605
ULVWF:	Ultranagy VWF
USS:	Upshaw-Schulman szindróma
VTEC / STEC:	Verotoxin/ Shiga-toxinproducing <i>Escherichia coli</i>
VWF:	Von Willebrand faktor

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki [193].

A szövegben a fejlesztőcsoport a tudományos bizonyítékok osztályozására, azok hitelességének és tudományos alátámasztottságának besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl. (A). A következő szinteket használta a fejlesztőcsoport:

A evidencia (A) szint	Több randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisén alapul. Nem valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán.
B evidencia (B) szint	Egy randomizált, kontrollált vizsgálaton, vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapul. Valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.
C evidencia (C) szint	Csak olyan szakmai konszenzus támasztja alá, amely szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutásokon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul. Nagyon valószínű, további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.
D evidencia (D) szint	A hazai, szakmai konszenzuson alapuló szakértői vélemények rendszerbe illesztését szolgálja.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nomenklátúra alapján dolgozta ki [193].

A szövegben a fejlesztőcsoport az ajánlások besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl. (1). A következő szinteket használta a fejlesztőcsoport:

1. Erős (grade 1)	Erős besorolású egy ajánlás, ha a klinikusok egyöntetűen meg vannak győződve arról, hogy az ajánlás alapján a beteg esetében realizálható előny meghaladja (vagy nem haladja meg) a várható rizikót vagy terhet. Az erős besorolású ajánlások általánosan, minden beteg esetén alkalmazhatók, és megalapozottan használhatók a következő fogalmak: „ajánlott” vagy „kell”.
2. Gyenge (grade 2)	Gyenge besorolású egy ajánlás, ha a klinikusok véleménye szerint az előny és a rizikó/teher kiegyenlített vagy bizonytalanság áll fenn az arány megítélésével kapcsolatban. Szintén gyenge besorolású egy ajánlás, ha a beteg vélekedése, preferenciája hatással lehet klinikai döntésre. Gyenge besorolású ajánlások csak körültekintően alkalmazhatók a klinikai döntéshozatal során, és a következő fogalmak használata javasolt ezekkel kapcsolatban: „megfontolandó”, „javasolt” vagy „mérlegelendő”.

Amennyiben az adaptált irányelvek eltérő besorolási rendszert használtak, a hazai fejlesztőcsoport a BCSH irányelv [1] besorolási rendszerét vette át és az egyéb adaptált irányelvből származó ajánlásokat is ennek alapján sorolták be. Amennyiben az adaptált irányelvek egy-egy ajánlásra eltérő fokozatot állapítanak meg, a fejlesztőcsoport az alacsonyabb fokozatú ajánlásbesorolást alkalmazza.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

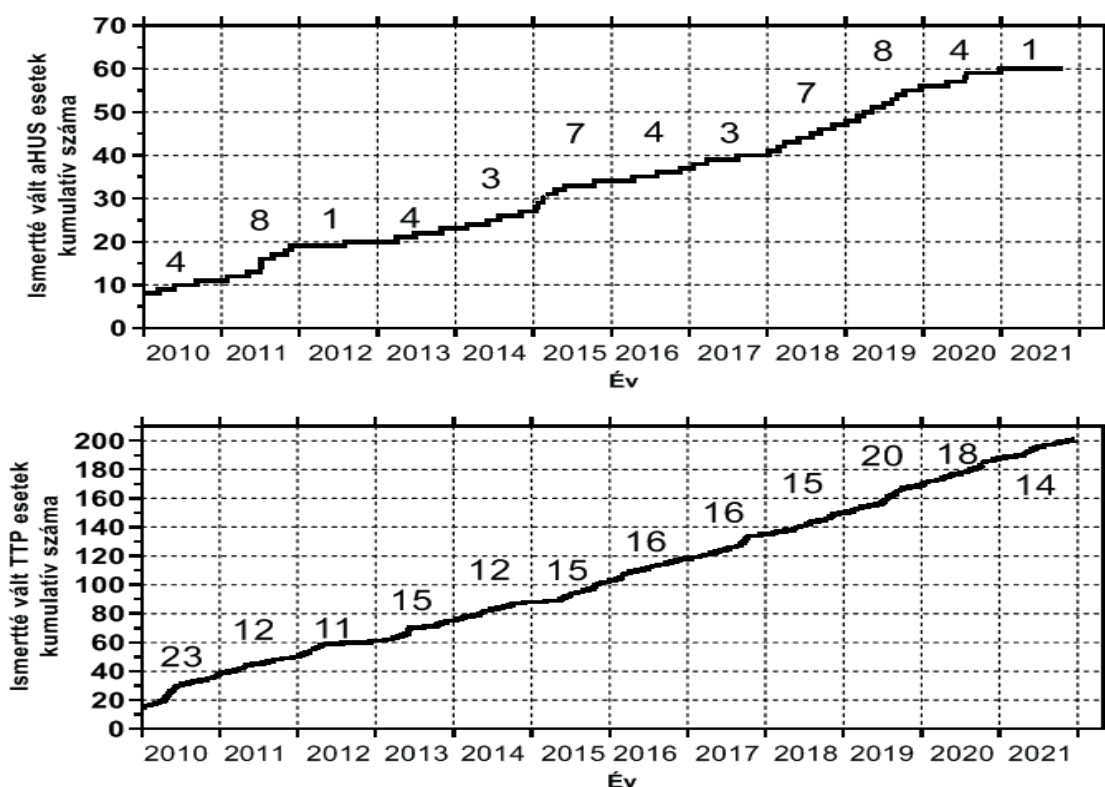
A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutin gyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thrombotikus mikroangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai szindróma. Közös bennük a mikrovaskuláris thrombocytá aggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.

A hazai egészségügyi ellátásban a korszerű, költséghatékony módszerek rendelkezésre állnak. Szükségesnek látszik azonban, hogy az ellátásra szoruló felkutatását és bizonyítékokon alapuló ellátását rendszerbe szedett egészségügyi

szakmai irányelv segítse, figyelembe véve azt is, hogy a korábban, ebben a betegségkörben 2017. évben írt egészségügyi szakmai irányelv megjelenése óta számos, lényeges változás állt be a betegségcsoporttal kapcsolatban, így indokoltá vált egy teljesen új egészségügyi szakmai irányelv megírása.

Tekintettel arra, hogy a trombotikus mikroangiopátiák nem bejelentésre kötelezett megbetegedések, valamint hogy a betegség különböző formáinak pontos OENO kódolására jelenleg nincs mód, eddig nem készült szisztematikus felmérés a hazai epidemiológiai helyzet megállapítására. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriuma 2010 óta minden hazai egészségügyi ellátó számára biztosítja a komplement és ADAMTS13 diagnosztikai méréseket, a laboratóriumban 2010 óta megállapított esetek számának alakulását mutatja be az 1. ábra. 2021. év végéig 60 komplement mediált atípusos HUS beteget, és 201 ADAMTS13 deficiens TTP beteget diagnosztizáltak ebben a laboratóriumban, ami 0,43 aHUS/év/millió lakos, illetve 1,43 TTP/év/millió lakos incidenciának felel meg, azonban a valós incidencia adatok ennél magasabbak lehetnek.

1. ábra: A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban. A görbe a kumulatív esetszámok, a görbe fölé írt számok az adott évben diagnosztizált esetek számát mutatják.



2. Felhasználói célcsoport

Felhasználói célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosainak napi gyakorlatához igyekszik az egészségügyi szakmai irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni.

További tágabb célcsoport, hogy az egészségügyi döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt.

Az egészségügyi szakmai irányelv javasolható minden betegnek és azok hozzátartozóinak, betegképviseltek és civil szervezetek számára, akik az egészségügyi szakmai irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Szerző:	Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzfuziológia és hematológia Tagozat
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv A thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről.
Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002019
Hatályos:	2017. 01. 24. – 2020. 01. 24.

Jelen fejlesztés a fenti egészségügyi irányelv átdolgozása az elmúlt években megjelent nemzetközi irányelvekben írtak figyelembevételével.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak felhasználásával készült.

Szerző(k):	M Scully, S Cataland, P Coppo, J de la Rubia, K D Friedman, J Kremer Hovinga, B Lämmle, M Matsumoto, K Pavenski, E Sadler, R Sarode, H Wu, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
Tudományos szervezet:	International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
Cím:	Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies [2].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 312–322. doi: 10.1111/jth.13571.
Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi:
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura [3].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15006
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2486–2495. (DOI: 10.1111/jth.15006)
Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [4].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15010
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2496–2502. (DOI: 10.1111/jth.15010)
Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [5].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15009
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2503–2512. (DOI: 10.1111/jth.15009)
Szerző(k):	Mary Hughes, Carl Prescott, Nicole Elliott, Amanda I Adler)
Tudományos szervezet:	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Cím:	NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura [6].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Lancet Haematol. 2021 Jan;8(1):e14-e15. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30406-3.

Szerző(k):	Lucy Fox, Solomon J. Cohney, Joshua Y. Kausman, Jake Shortt, Peter D. Hughes, Erica M. Wood, Nicole M. Isabel, Theo de Malmanche, Anne Durkan, Pravin Hissaria, Piers Blombery, Thomas D. Barbour
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand [7].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Nephrology (Carlton). 2018 Jun;23(6):507-517. doi: 10.1111/nep.13234.
Szerző(k):	Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hideo Wada, Koichi Kokame, Yoshitaka Miyakawa, Yasunori Ueda, Satoshi Higasa, Takanori Moriki, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Mitsuru Murata, For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grant
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan [8].
Megjelenés adatai:	https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2264-7
Elérhetőség:	Int J Hematol. 2017;106:3-15. (DOI 10.1007/s12185-017-2264-7)
Szerző(k):	Ronald S Go, Jeffrey L Winters, Nelson Leung, David L Murray, Maria A Willrich, Roshini S Abraham Hatem Amer, William J Hogan, Ariela L Marshall, Sanjeev Sethi, Cheryl L Tran, Dong Chen, Rajiv K Pruthi, Aneel A Ashrani, Fernando C Fervenza, Carl H Cramer, Vilmarie Rodriguez, Alexandra P Wolanskyj, Stephan D Thomé, C Christopher Hook
Tudományos szervezet:	Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group
Cím:	Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group [9].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1189-211. doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.015. Epub 2016 Aug 3.
Szerző(k):	Adam Cuker, Spero R Cataland, Paul Coppo, Javier de la Rubia, Kenneth D Friedman, James N George, Paul N Knoebl, Johanna A Kremer Hovinga, Bernhard Lämmle, Masanori Matsumoto, Katerina Pavenski, Flora Peyvandi, Kazuya Sakai, Ravi Sarode, Mari R Thomas, Yoshiaki Tomiyama, Agnès Veyradier, John-Paul Westwood, Marie Scully
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report [10].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Blood. 2021 Apr 8;137(14):1855-1861. doi: 10.1182/blood.2020009150.
Szerző(k):	Marie Scully, Beverley J. Hunt, Sylvia Benjamin, Ri Liesner, Peter Rose, Flora Peyvandi, Betty Cheung, Samuel J. Machin and on behalf of British Committee for Standards in Haematology
Tudományos szervezet:	British Committee for Standard in Hematology
Cím:	Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [1].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x/pdf
Elérhetőség:	British Journal of Haematology. 2012;158(3):323-335
Szerző(k):	Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL
Tudományos szervezet:	American Society for Apheresis (ASFA)
Cím:	Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research [11].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21302/pdf
Elérhetőség:	Journal of Clinical Apheresis.2014;29(3):148-67

Szerző(k):	Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V; for HUS International.
Tudományos szervezet:	HUS International
Cím:	An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children [12].
Megjelenés adatai:	http://www.ouhsc.edu/platelets/documents/C-tmaarticle.pdf
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol. 2016 Jan;31(1):15-39
Szerző(k):	M. Salvadori, E. Berton
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations [13].
Megjelenés adatai:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832913/pdf/WJN-2-56.pdf
Elérhetőség:	World J Nephrol. 2013 Aug 6;2(3):56-76.
Szerző(k):	Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S
Tudományos szervezet:	-
Cím:	An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document [14].
Megjelenés adatai:	http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf
Elérhetőség:	Nefrologia. 2013;33(1):27-45
Szerző(k):	Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G
Tudományos szervezet:	French Study Group for aHUS/C3G
Cím:	Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies [15].
Megjelenés adatai:	http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/pdf/nrneph.2012.214.pdf
Elérhetőség:	Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643-57.
Szerző(k):	Gema Ariceta, Nesrin Besbas, Sally Johnson, Diana Karpman, Daniel Landau, Christoph Licht, Chantal Loirat, Carmine Pecoraro, C. Mark Taylor, Nicole Van de Kar, Johan VandeWalle, Lothar B. Zimmerhackl - The European Paediatric Study Group for HUS
Tudományos szervezet:	The European Paediatric Study Group for HUS
Cím:	Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome [16].
Megjelenés adatai:	http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0964-1
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol (2009) 24:687–696
Szerző(k):	Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society
Tudományos szervezet:	Working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society
Cím:	Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom [17].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x/epdf
Elérhetőség:	British Journal of Haematology. 2010;148(1):37-47

Szerző(k):	Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM
Tudományos szervezet:	-
Cím:	An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome [18].
Megjelenés adatai:	http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-014-2817-4
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol. 2014 Oct;29(10):1967-78.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

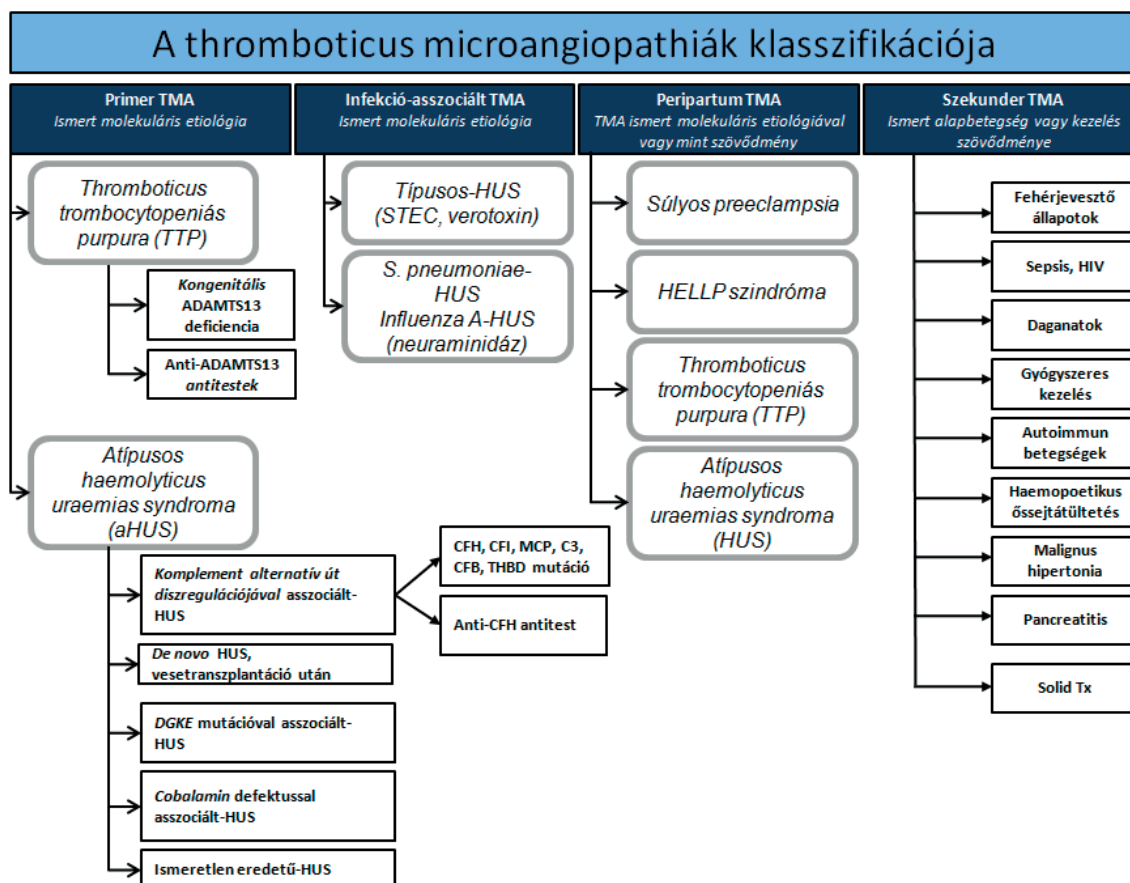
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

BEVEZETÉS

A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutin gyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thrombotikus mikroangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai szindróma. Közös bennük a mikrovaskuláris thrombocytá aggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.

A thromboticus microangiopathiák felosztását a **2. ábra** szemlélteti. Típusos életkor szerinti megjelenésük az **1. táblázatban** látható.

2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12].



1. táblázat: TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [19].

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőttkorig	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)	súlyos sárgaság „burgundi” vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál	ADAMTS13 aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor hiánya ADAMTS13 génmutáció
Terhesség	‘Late-onset’ USS	magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimeszterben	
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC mutáció
Újszülöttkor < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív <i>S. pneumoniae</i> infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (empyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régábban D+HUS)	Akut gastroenteritis, (véres) hasmenés az elmúlt 2 hétben STEC vagy <i>Shigella dysenteriae</i> endemiás területen	széklettenyésztés: MacConkey agar: 0157:H7, PCR: Shiga toxin savó: anti-LPS antitestek
Serdülőkortól a felnőttkorig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek + változó mértékű vese érintettség láz	ADAMTS13 aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	Komplement-mediált aHUS	hematológiai tünetek akut vesekárosodás tünetei atípiára utaló tünetek (8. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív-összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplement genetikai vizsgálat

HUS: haemolytikus uraemiás szindróma; TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura; ADAMTS13: A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; MMACHC: methylmalonil aciduria és homocysteinuria; PCR: polimeráz láncreakció; STEC: Shiga-toxin producing *Escherichia coli*; LPS: lipopolysacharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

THROMBOTIKUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURA (TTP) VAGY MOSCHCOWITZ SYNDROMA

Incidencia

Korábban 1/1 millióra becsülték [20], a legfrissebb adatok alapján az éves prevalencia kb. 10/1 millió, az új esetek előfordulása pedig 1-2/1 millióra tehető [21]. Ez csak részben köszönhető a kórkép jobb ismertségének, valamint a diagnosztikus kritériumok enyhülésének. A betegek kb. 2/3-a nő, a 30–40 éves korosztályt érinti leggyakrabban, de bármely életkorban előfordulhat.

A kórkép definíciója

A thromboticus thrombocytopeniás purpura a thromboticus microangiopathiák közé tartozó klinikai entitás. A kórképet Dr. Eli Moschcowitz írta le először 1924-ben. A jellegzetes klinikai pentád consumptió, thrombocytopenia, fragmentocytás haemolyticus anemia, fluktuáló idegrendszeri tünetek, veseérintettség és láz együtteséből áll. A teljes pentád azonban csak az esetek igen kis százalékában mutatható ki [21], az első 3 tünet (triád) jóval gyakoribb. A diagnózis kimondásához elegendő a más okkal nem magyarázható thrombocytopenia, fragmentocytás haemolyticus anemia (diád) igazolása. A patológiai történések alapját a kiserekben zajló, kontrollálatlan thrombocytá aggregáció, disszeminált microthrombus (thrombocytát és von Willebrand faktort tartalmaznak) képződés adja. Mortalitása jelenleg kb. 5-20%, mely a 70-es évek előtt meghaladta a 90%-ot. Szerzett idiopathiás, congenitális/familális, valamint másodlagos formái ismertek. A klinikai lefolyás lehet egy epizódos vagy relabáló. A hasonló klinikai és laboratóriumi tünetek miatt – főleg a felnőttkorban – a HUS-tól korábban nem különböztették el, hanem TTP/HUS vagy HUS/TTP néven nevezték a kórképet. Ma azonban már törekednünk kell a pontos diagnózisra, mivel nemcsak a pathomechanizmus, de a terápia is eltérő.

Pathomechanizmus

Az ADAMTS13 (adistintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) metalloproteáz enzim aktivitásának jelentős csökkenését észlelték a betegek zöménél [22, 23].

Az enzim élettani szerepe a von Willebrand faktor (VWF) lebontása; a Tyr1605 és Met1606 közötti peptidkötést hasítja. Hiányában az endothelből származó VWF hasítása nem következik be, úgynevezett ultranagy VWF (ULVWF) multimerek kerülnek a keringésbe. Ezek adhesivitása a normális multimerekénél jóval nagyobb; nyíróerő hatására a thrombocyták direkt aggregációját indítják el a kiserekben. Az enzimaktivitás csökkenését inhibitoriként viselkedő IgG izotípusú autoantitest (kb. 90%) vagy az enzimműködés genetikusan meghatározott hibája (kb. 10%) egyaránt okozhatja. Ritkán deficiens aktivitás ellenére inhibitor nem mutatható ki, azonban a kezelés hatására normalizálódó ADAMTS13 aktivitás egyéb, még nem tisztázott hatásmechanizmusra utal [21]. Más esetekben az enzim relatív – konzumpció révén bekövetkező – hiányáról lehet szó. TTP-re a 10% alatti, „deficiens” (elégtelen) enzimaktivitás jellemző; enyhébb csökkenés számos kórképben kimutatható.

Az ADAMTS13 enzimet döntően a máj termeli; génje a 9-es kromoszómán helyezkedik el, a q34-es locusban. Az enzim *in vitro* felezési ideje kb. 1 hét, *in vivo* mindössze 2-4 nap. Ugyanakkor genetikai enzimhiányban, az enzim pótlása FFP transzfúzióval jóval hosszabb, 1-4 hetes tünetmentes állapotot eredményez. Az ellentmondás hátterében az enzim endothelhez kötődését feltételezik, ez mintegy reservoirként szolgálna. Előzetes adatok szerint, ebben talán a CD36 receptornak [24] lenne szerepe. Fontos megjegyezni, hogy az ADAMTS13 enzimaktivitás hiánya önmagában nem okoz TTP-t, csak a betegség kialakulásának kockázatát növeli. A folyamat elindításához diffúz endothel aktiváció vagy egyéb indító mechanizmus is szükséges. A leggyakoribb klinikai „triggerek” a (légúti, húgyúti, gastrointestinális) fertőzések, a terhesség, és a műtétek.

Az esetek kis százalékában az ADAMTS13 aktivitás normális, vagy alig csökkent, ezek pontos pathomechanizmusa még nem tisztázott. A klinikai és a laboratóriumi tünetek is jelentős átfedést mutathatnak az atípusos haemolyticus uraemiás szindrómával, illetve a szekunder thromboticus microangiopathiákkal. Fontos a pathomechanizmus mielőbbi tisztázása, mert a terápia ma már eltérő. Ehhez elengedhetetlen a családra is kiterjedő, részletes anamnézis felvétele, a társbetegségek és triggerek kutatása, továbbá a kezelés megindítása előtti vérmintavétel (a molekuláris mechanizmus tisztázásához, lásd később).

Újabb klinikai adatok alapján az ADAMTS13 enzimnek fontos szerepe van az artériás thrombosis elleni általános védelemben: nem TTP-s betegcsoportban a legalsó quartilisbe eső ADAMTS13 aktivitási értékek már növelhetik az akut ischaemiás stroke kockázatát [25, 26].

Klinikai tünetek

A TTP klinikuma nagyon színes, a microthrombosisok okozta ischaemia lokalizációjától függően sokféle kórképet utánozhat. A betegség általában viszonylag hirtelen kezdődik, típusos prodromális fázis nélkül.

Hematológiai tünetek:

- Thrombocytopenia okozta tünetek: még súlyos thrombocytopenia esetén is ritka a súlyos vérzés: leggyakrabban a bőrön és a nyálkahártyákon látható purpura, petechia; a gastrointestinális, nőgyógyászati, szemfenéki vagy egyéb vérzés ritkaság. Előfordul, hogy az alacsony thrombocytaszám ellenére semmilyen vérzéses tünet sem észlelhető.

- Az intravasculáris hemolysis tünetei: icterus nincs vagy csak enyhe, a vizelet burgundi-barna. Ehhez a változó mértékű anaemia tünetei társulhatnak. A kórkép ritkán indulhat ITP-hez hasonlóan, ilyenkor az anaemia és esetleg a fragmentocytosis is csak napokkal később jelenik meg.

Neurológiai tünetek:

Az esetek 70-80%-ban észlelhetők. Gyakori és jellegzetes a heves fejfájás (bevezető tünetként is előfordul) és a fluktuáló tudatzavar, gyakran észlelhető aphasia, góctünetek és görcsök is előfordulhatnak. A tünetek gyakran „mozognak” és sokszor nem köthetők egy góchoz, de ritkán típusos stroke is lehetséges.

Gastrointestinális tünetek:

Az epigastriális fájdalom, hányinger, hányás gyakori tünet, a hasmenés ritka. A pancreatitis kiváltó okként és szövődményként egyaránt előfordul.

Vesetünetek:

A kóros vizeletlelet (proteinuria, mikroszkópos haematuria, haemoglobinuria) nagyon gyakori, de a vizeleteltérés hiányozhat vagy akut tubuláris nekrozist utánozhat. A francia munkacsoport adatai alapján az ADAMTS13 deficiens betegek döntő többségének az induló kreatinin értéke < 200 mikromol/L [27]. Az akut vesekárosodás (AKI) pontos megítélését lásd később, a **7. táblázatban**, az AKI mértékére és dinamikájára a kreatinin emelkedés, illetve a diuresis alakulása adhat támpontot. Ritka az AKI 3. stádium (failure) bekövetkezése.

Cardiovasculáris tünetek:

Szívelégtelenség, ritmuszavar, akut myocardiális infarctus, hypertonia bár nem gyakoriak, előfordulhatnak.

Láz:

A pentád része, nem fertőzőes eredetű. Láz esetén az esetleges fertőzést azonban mindig fel kell kutatni és kezelni kell, mert szerepe lehet a kórkép kiváltásában és fenntartásában is.

Egyéb tünetek:

A TTP az egész szervezetre kiterjedő folyamat, ezért bármely szerv érintett lehet, a máj (elsődlegesen a máj termeli az ADAMTS13 enzimet) és a tüdő azonban többnyire megkímélt. Az esetek egy részében kialakuló kóma miatt a betegek több mint 10%-a szorul gépi lélegeztetésre.

A TTP kórismézése nem mindig egyszerű. Egyes esetekben a tünetek sokszínűsége, máskor éppen ellenkezőleg, a tünetszegény megjelenés, ITP-re, Evans szindrómára (ITP és autoimmun haemolytikus anaemia) emlékeztető klinikai kép lehet félrevezető. Ischaemiás tünetek (stroke, myocardiális infarctus, „akut has” stb.) nemcsak megelőzhetik a jellegzetes hematológiai eltéréseket, de uralhatják is a klinikai képet.

Diagnózis

A TTP klinikai diagnózisának megállapításához és a terápia megkezdéséhez mindmáig elegendő a más okkal nem magyarázható thrombocytopenia és a mikroangiopathiás hemolytikus anaemia (diád) igazolása. A kórisméhez és a kezelés azonnali megkezdéséhez szükséges laboratóriumi vizsgálatokat a **2. táblázat**, a differenciáldiagnózishoz és az optimális terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatokat a **3. táblázat**, a legfontosabb elkülönítendő kórképeket pedig a **4. táblázat** tartalmazza.

Ajánlás1

A kezelés elindításához szükséges klinikai diagnózisnak az anamnézisen, a klinikai tüneteken, a fizikális vizsgálaton és a 2. táblázatban feltüntetett rutin laborvizsgálatok eredményein kell alapulnia [1]. (1A)

2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [1]. és lásd 5. táblázat is	
A diagnózishoz szükséges	Jellemző érték
direkt Coombs teszt	negatív
teljes vérkép	thrombocytopenia (TTP < 30 G/l; HUS < 150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis + magvas vörösvértestek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
se-haptoglobin	alacsony/mérhetetlenül alacsony
se-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
Laktát-dehidrogenáz (LDH)	magas (leggyakrabban 1000-5000 IU/l)
transzaminázok	normális/enyhén kóros

szűrő coagulogram (PT, APTI, fibrinogén)	normális/enyhén kóros
Kreatinin emelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd 7. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

Ajánlás2

A kóreredetet tisztázandó, a 3. táblázatban felsorolt vizsgálatokhoz a vérmintákat az 1. plazmacsere vagy plazma transzfúzió előtt kell levenni [194] és szükség esetén megfelelő körülmények között tárolni, a laboratóriumba küldeni, vagy – a beteg áthelyezése esetén – a beteggel együtt továbbküldeni [1]. (1B)

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [1, 12-14, 17, 28-30].	
A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	Megjegyzés
terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hypertonia gyanújakor
vesebiopszia ha kivitelezhető, szövettani vizsgálat	A TMA végleges diagnózisának alátámasztásához, a vesekárosodás reverzibilitásának megítéléséhez
virológia (HIV, hepatitis A/B/C/E, CMV, EBV, +/- egyéb)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
szűrővizsgálat autoimmun betegség irányában (RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitestek, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
ADAMTS13 aktivitás, antigén, inhibitor, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
komplement szűrővizsgálat + komplement-genetika + áramlási cytometria (CD46)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
széklettenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1-2 hétben
kobalamin anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B ₁₂ -vitamin-szint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

Ajánlás3

Minden, klinikailag TTP-nek tartott esetben el kell végezni – legalább az első plazmacsere/plazma transzfúzió előtti vérmintából – az ADAMTS13 aktivitás és inhibitor meghatározást [1]. (1B)

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnóza során kizárandó legfontosabb kórképek [1, 12-14, 17, 28-30].

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-syndroma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopaenia)
Disszeminált intravascularis coagulatio
(Pre)eclampsia, HELLP syndroma
Kobalamin C hiány (gyermek, fiatal felnőtt), B ₁₂ -vitamin-hiány (felnőtt)
Szekunder thromboticus microangiopathiák (lásd 11. táblázat)
Thrombocytopenia és/vagy haemolysis egyéb okai

Klinikai kórformák

Congenitális/familiális TTP (cTTP)-Upshaw-Schulman syndroma (USS) [31].

Háttérben az ADAMTS13 enzim homozygota vagy dupla heterozygota génmutációja áll (eddig > 150 mutációt írtak le); az öröklésmenet autoszóm recesszív. Az összes TTP-s eset < 10%-a tartozik ebbe a csoportba. Súlyosabb korai és enyhébb késői kezdetű klinikai formái ismertek. Utóbbi halmozott előfordulását észlelték a terhesség során [32].

Ajánlás4

Újszülöttkorban jelentkező, súlyos sárgaság esetén USS-re is gondolni kell. Előfordul, hogy a klinikai megjelenés gyermek-, vagy akár felnőttkorra tolódik [1]. (1A)

Ajánlás5

Gyermek- vagy felnőttkorban jeletkező, tisztázatlan eredetű thrombocytopenia esetén USS-re is gondolni kell [1]. (1B)

A legsúlyosabb esetek újszülöttkorban kezdődnek; jellegzetes klinikai megjelenési formái a súlyos újszülöttkori sárgaság, és a congenitális thrombocytopenia. Krónikus, ciklikus, visszaesésekkel tarkított kórlefolyású cTTP-ként zajlik. Jellegzetes periodicitást mutat, a „shubok” általában 3-4 hetente jelentkeznek. Ismertek mono-, oligosymptomás formák is. A gyermekkori tünetek enyhék, ITP-re vagy atípusos (Coombs-negatív) Evans-syndromára emlékeztethetnek, a jellegzetes klinikum csak fiatal felnőttkorban bontakozik ki, terhesség, infekció, alkohol abusus, műtét, vakcinálás, stressz stb. hatására. Ritkán az első epizód jelentkezésének időpontja akár 50 éves korig is kitolódhat [1]. A betegeknél fejfájás, migrén, hasi fájdalom gyakori tünet lehet, mely normál vérkép paraméterek mellett is jelentkezhet és plazma terápiára jól reagálhat [33].

Ajánlás6

Az USS diagnóza a 10% alatti ADAMTS13 enzimaktivitás, az inhibitor konzekvens hiánya alapján állítható fel. Az ADAMTS13 gén homozygota vagy compound heterozygota mutációjának igazolásával a diagnózis megerősíthető [1]. (1A)

Ajánlás7

Az USS elsőfokú vérrokonainál tünetmentesség esetén is gondolni kell a kórkép lehetőségére – ADAMTS13 szűrővizsgálat ajánlott, különösen terhesség esetén [1, 32]. (1D)

Egyes mutációk esetében a felnőttkori vagy kifejezetten terhesség alatti megjelenés a jellemző [32]. Ezeket el kell különíteni a szerzett autoimmun kórformától, a nem normalizálódó, deficiens (< 10%) ADAMTS13 aktivitás, az enzim elleni antitest/inhibitor konzekvens hiánya, és a tünetmentes időszakokban a keringésben kimutatható ULVWF multimerek alapján. A genetikai vizsgálat megerősítheti a diagnózist. Az elsőfokú vérrokonok szűrővizsgálata klinikai tünetek hiányában is javasolt.

Szerzett, autoimmun TTP (iTTP)

A familiális formánál jóval gyakoribb, leggyakrabban autoimmun mechanizmuson alapul, ADAMTS13 enzimhiány alakul ki gátló autoantitestek jelenléte miatt. Ezért ma már autoimmun TTP-nek is hívják (a rövidítés az immunológiai pathomechanizmusra utal, iTTP). Akut (egy epizódos) vagy krónikus relabáló (intermittáló) formák ismertek. Utóbbiban a shubok rendszertelenül követik egymást.

Az utóbbi időben egyre szélesebb körben elfogadott, hogy iTTP-nek csak az anti-ADAMTS13 inhibitoros autoantitestek okozta ADAMTS13 deficiencia talaján kialakult TMA csoportot hívják [2]. A pontos pathomechanizmus tisztázása fontos, mert a célzott terápiák a molekuláris mechanizmus szerint választandók.

A korábban klinikailag idiopathiásnak tartott TTP-s betegcsoporton belül, ellentmondóak a deficiens ADAMTS13 aktivitás gyakoriságára vonatkozó adatok. Számos tanulmány szerint az idiopathiás TTP-s betegek közel 100%-a tartozik ebbe a csoportba, a kórkép kezdetekor kb. 90%-uknál, a későbbiekben még magasabb arányban mutatható ki inhibitor a keringésükben [11]. Ezzel szemben, főleg régebbi tanulmányokban számottevő a nem-ADAMTS13 hiányos betegek aránya – ráadásul, ezek a betegek is reagálnak a plazmacserére [34, 35]. Ez utóbbi betegcsoportra a plazmacserére adott rosszabb válasz, magasabb mortalitás, de alacsony relapszus ráta jellemző [36]. Egyelőre nem eldöntött, hogy ez utóbbi betegcsoport az idiopathiás TTP ismeretlen (nem ADAMTS13) mechanizmusú alcsoportját képezné, vagy – a jelenleg még nem tisztázott pathomechanizmus alapján – inkább az aHUS vagy a sekunder TMA körébe lennének sorolhatók [28, 37].

Az ADAMTS13-hiányos iTTP és a HUS, klinikai elkülönítésére ma már az alábbi 2 score rendszer is használható [3]: a French score [27] és a PLASMIC score [38]. A két score rendszer az MCV kivételével azonos paramétereket vesz figyelembe (5. táblázat).

Ajánlás8

Az iTTP klinikai diagnózisa a French vagy PLASMIC pontrendszerek használatával is felállítható, ha ADAMTS13 aktivitás mérés nem érhető el [27, 38]. (2B)

5. táblázat: a PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27].		
Labor vizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	< 30 G/L (+1)	< 30 G/L (+1)
Serum kreatinin szint	< 176,84 $\mu\text{mol/L}$ (+1)	< 199,83 $\mu\text{mol/L}$ (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte)	(+1)	*
indirekt bilirubin > 34,2 $\mu\text{mol/L}$		
reticulocytaszám > 2,5%		
nem detektálható haptoglobin		
Nem volt aktív tumor az elmúlt évek anamnézisében	(+1)	*
Nincs szolid szerv- vagy őssejt-transzplantáció az anamnesisben	(+1)	*
INR < 1,5	(+1)	*
MCV < 90 fL	(+1)	NA
10% alatti ADAMTS13 aktivitás valószínűsége:	0–4 pont: 0–4% 5 pont: –24% 6–7 pont: 62–82%	0 pont: 2% 1 pont: 70% 2 pont: 94%

Minden tételre 1 pont (+1) adható; INR, nemzetközi normalizált arány; MCV, átlagos korpuszkuláris érték; SCT, őssejttranszplantáció;

* A French score TMA-ban akkor használható, ha fragmentocytás haemolysis mellett nem szerepel az anamnézisben tumor, transzplantáció és nem igazolható disszeminált intravasculáris koaguláció. Ezek alapkritériumok és külön pont ezekre a French score-ban nem jár. A French score eredetileg az antinucleáris factort is tartalmazta.

NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

Másodlagos (secunder) TTP

Részletesen a szekunder HUS-sal együtt, a későbbiekben tárgyaljuk (11. táblázat).

Terápia

ADAMTS13 deficienciával kapcsolt TTP-ben a terápia célja az enzimaktivitás pótlása, helyreállítása. Genetikailag determinált hiány esetén substitúciós terápia, ADAMTS13 ellenes ellenanyag jelenléte esetén az inhibitorot eltávolító

és az enzimműködést pótló plazmacsere, valamint az inhibitor újra termelődését gátló immunosuppresszív terápia indokolt.

A congenitális/familiális cTTP kezelése [1, 11, 31].

Ajánlás9

A kezelésre plazmaterápia (plazma transzfúzió vagy ritkán plazmacsere) vagy a plazmaterápia el nem érhetősége vagy kontraindikációja esetén ADAMTS13 aktivitással rendelkező VIII. faktor készítmény egyaránt használható. A dózist és a kezelési frekvenciát úgy kell beállítani, hogy a beteg thrombocytaszáma stabilan 150 G/l felett maradjon [1, 11, 31]. (1B)

Ajánlás10

Ismétlődő plasma responsív fejfájás, letargia, hasi panasz esetén a prophylaktikus plazmaterápia mérlegelendő normális vérképparaméterek esetén is [33]. (2B)

Ajánlás11

Terhesség alatt prophylaktikus plazmaterápia javasolt [4]. (1C)

Ajánlás12

A beteget fel kell világosítani a prophylaktikus plazma terápia lehetőségéről, várható előnyéről és lehetséges mellékhatásairól [33]. (1D)

Ajánlás13

Az USS kezelése és gondozása a TTP kezelésében tapasztalt onkohematológiai (gyermek) vagy hematológiai (felnőtt) hematológiai központban kell, történjen [1]. (1A)

A kezelés történhet FFP-vel vagy vírusinaktivált gyári plazmakészítménnyel (pooled plasma, humán, solvent-detergent treated). Az alkalmankénti dózis 10–15 ml/kg, általában 1–3 hetenként. Az adagolás gyakoriságát egyénileg kell beállítani, úgy, hogy a thrombocytaszám 150 G/l feletti tartományban maradjon. Plazmacsere általában felesleges. Mivel nincs inhibitor, immunosuppresszív kezelésre sincs szükség. Terhesség esetén a plazma profilaxis javítja az anya és a magzat életkilátásait [32]. Hematológiai tünetek hiányában is javasolható a prophylaktikus plazma terápia beállítása, ha a betegnek gyakori ismétlődő fejfájása, letargiája, hasi fájdalma van, mely plazma adására jól reagál. Ezért a betegeknél észlelt normál thrombocytaszám nem jelent feltétlenül teljes klinikai remissziót. A fent említett klinikai tüneteken kívül a szervkárosodási markerek és a vizelet protein/kreatinin hányados emelkedése jelezheti a folyamat szubklinikai aktivitását. [33]. A prophylaktikus plazma terápia csökkenti a cerebrovasculáris incidensek előfordulását, ezért alkalmazása a teljesen tünetmentes betegek esetén is szóba jöhet [33].

Plazma intolerancia esetén alternatív kezelésként alkalmazható ADAMTS13 aktivitást tartalmazó, úgynevezett intermedier tisztaságú VIII. faktor [39] is, vagy újabban nagy tisztaságú VIII. faktor készítmény is [40]. Ezek előnye a vírusbiztonság mellett a kis térfogat, vagyis a folyadékterhelés hiánya, de a készítmények ingadozó ADAMTS13 tartalma miatt a hatékonyságuk is változó lehet, ezért egyre kevésbé javasolják [4].

Az autoimmun iTTP kezelése [1, 11, 28].

Ajánlás14

Az iTTP sürgősségi kezelést igényel [1]. (1A)

Ajánlás15

iTTP alapos gyanúja esetén, a felnőtt beteget a területileg illetékes, apheresis központtal és haematológiai osztállyal rendelkező kórházba kell áthelyezni. Ha ez bármely okból nem sikerül, akkor telefonon kell felvenni a kapcsolatot a hematológiai osztállyal és a beteg kezeléséről az áthelyezésig naponta kell konzultálni [6]. (1D)

iTTP alapos gyanúja (French score 2, lásd fent, **5. táblázat**) esetén a beteget a lehető legrövidebb időn belül 24 órás apheresis szolgálattal rendelkező haematológiai központba kell küldeni; ha a beteg nem szállítható, akkor mobil PEX-et kell kérni. Ebben az esetben azonban naponta telefonos konzilium szükséges a területileg illetékes haematológiai centrummal.

Elsődleges terápia

Ajánlás16

A plazmacserét 4-8 órán belül meg kell kezdeni [1]. (1B)

Ajánlás17

Ha a plazmacsere bármely okból nem sikerül, plazma transzfúziót kell adni [41, 42]. (1C)

Ajánlás18

A plazmacserét a 6. táblázatban foglaltak szerint kell végezni [1]. (1B)

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [1].	
–	Volumen: 1,5 plazmavolumen/nap (kezdetben) 1,0 plazmavolumen/nap (az állapot stabilizálódását követően)
–	Szubsztitúciós folyadék: FFP (> 50%)
–	Frekvencia: naponta
–	Végpont: haematológiai remisszió*
* Minimum 2 egymást követő napon > 150 G/l-nél magasabb thrombocytaszám, haemolysis jele nélkül, emelkedő vagy normális haemoglobin érték mellett.	

Ajánlás19

Kritikus állapot esetén vagy amennyiben a beteg állapota a megkezdett terápia ellenére romlik (pl. gépi lélegeztetés válik szükségessé, új neurológiai, cardialis tünet jelenik meg stb.) javasolt a plazmaterápia intenzitását (a plazmacsere volumenét és/vagy a plazmacsere gyakoriságát) növelni [1, 43, 44]. (2B)

A beteg kezelését lehetőség szerint azonnal, de legkésőbb 4-8 órán belül [1] meg kell kezdeni. Az anamnesztikus adatok, a klinikai tünetek, a standard fizikális vizsgálati lelet, és a 2. táblázatban jelzett laborvizsgálatok eredménye alapján felállított klinikai diagnózis vagy annak alapos gyanúja (French score 2, lásd 5. táblázat) elegendő a terápia elindításához. A kontrollált adatok [41, 42] alapján továbbra is elsődlegesen választandó kezelés a plazmacsere (PEX), jellemzőit a 6. táblázatban foglaltuk össze.

A plazmacseréhez centrifugális elven működő készüléket ajánlott [1] használni, ugyanakkor a gyermekdialízis állomásokon filtrációs készülékekkel nemzetközileg is kedvező tapasztalatokról számolnak be [45]. A kezelést 1,5 plazmavolumen/nap intenzitással kell kezdeni, ez 1 plazmavolumen/napra csökkenthető az állapot stabilizálódásakor. Amennyiben a beteg állapota a megkezdett terápia ellenére romlik (pl. gépi lélegeztetés válik szükségessé, új neurológiai vagy cardialis tünet jelenik meg stb.), a PEX sűrűbben, naponta kétszer ismételtető [1, 43, 44] (ezt jelenleg a NEAK nem finanszírozza). Ez utóbbi kiváltására a PEX-ek között nagyon lassan adott, közel folyamatos FFP infúzió (10-15 ml/kg) adható, ha a beteg keringése ezt elviseli. Utóbbival a Dél-pesti Centrumkórházban kedvező tapasztalatokat szereztek.

A szubsztitúciós folyadék hazai körülmények között jelenleg FFP vagy kryofelülűszo (ha hozzáférhető), de a nemzetközi guideline-oknak [1, 14, 29] és gyakorlatnak megfelelően kívánatos lenne vírusinaktivált plazma alkalmazása a rendkívül nagy donor-expozíció miatt. A vírusinaktiválás többféle módon végezhető, pl. solvens-detergens (SD), metilénkék, amotosalen-UVA, illetve riboflavin-UV kezeléssel. Az SD plazma protein S és alpha2-antiplasmin tartalma alacsonyabb, ennek ellenére klinikai vizsgálatban az FFP-vel egyenértékűnek bizonyult [46]. Hasonlóan jól szerepelt az amotosalen-UVA-FFP is [47], míg a metilénkék-UVA-FFP hatékonysága változó volt [48]. A riboflavin-UV-FFP alkalmazásáról TTP-ben még nincs adat. A plazmacsere első felében az FFP helyett 5%-os albumin is adható [49], de a szubsztitúciós folyadék legalább 50%-a FFP kell legyen.

Ajánlás20

A plazmacserét a haematológiai remisszió eléréséig (egymást követő minimum 2 napon thrombocytaszám > 150 G/l, haemolysisre utaló jel nincs, emelkedő vagy normális haemoglobin szint) naponta kell ismételni [1]. (1A)

Ajánlás21

A haematológiai remisszió elérésekor nem ajánlott a plazmacsere gyakoriságának fokozatos csökkentése (tapering) [1, 49]. (2B)

Ajánlás22

A haematológiai remisszió elérését követő legalább 1 hónapig szoros obszerváció szükséges, az ellenőrzés gyakoriságát egyénileg kell meghatározni. (1D)

Ajánlás23

Folyamatosan romló vagy kórossá váló thrombocytaszám esetén a plazmacsere folytatása javasolt az állapot stabilizálódásáig, illetve a haematológiai remisszió eléréséig [1]. (1B)

A thrombocytaszám normalizálódásakor a nem javuló anaemia, reticulocytosis a haemoglobin emelkedése nélkül, továbbra is alacsony haptoglobinszint és elégtelen ADAMTS13 aktivitás, akár a normál tartományon belül újra csökkenni kezdő thrombocytaszám a kórfolyamat tüneteket nem okozó aktivitását jelezheti, ezért a beteg fokozott obszervációt igényel. Haematológiai remisszió (2 egymást követő napon thrombocytaszám > 150 G/l és emelkedő vagy normális haemoglobintérték) elérésekor fennálló neurológiai, vagy renális maradványtünetek a kezelés folytatását általában nem indokolják. A haematológiai remisszió elérésekor a PEX frekvenciájának fokozatos csökkentése (a hirtelen elhagyás helyett) nem csökkenti a relapszus kockázatát [49].

A PEX önmagában nem csökkenti, inkább fokozza az ADAMTS13 ellenes ellenanyag-képződést, ezért tartós remisszió csak az immunszuppresszív kezelés együttes alkalmazásától várható (lásd később).

Romló leletek esetén (exacerbatio a kezelés felfüggesztése, abbahagyását követő 30 napon belül) a kezelés újraindítandó, mígnem az állapot stabilizálódik. A tartós remisszió eléréséhez olykor több hónapos kezelésre is szükség lehet. Alapszabály, hogy amennyiben a TTP nem, vagy nem jól reagál a kezelésre, a kórképet fenntartó egyéb okot (infekció, tumor, autoimmun betegség) kell keresni.

Késői relapszus (30 nap fenntartott haematológiai remissziót, vagyis inaktív betegséget követően) a betegek kb. 20-50%-nál észlelhető [1]; gyakran terhesség, műtét, infekció váltja ki, és kezelésre az első epizódhoz hasonlóan, általában jól reagál. A késői relapszus időpontja kiszámíthatatlan. Saját (Dél-pesti Centrumkórház) beteganyagunkban a leghosszabb, két epizód közötti tünetmentes időszak 24 év (!) volt.

Alternatív plazmaterápia

Amennyiben plazmacsere 4-8 órán belül nem elérhető, FFP infúzió adandó: szokásos napi dózisa 25-30 ml/kg [9]. Törekedni kell azonban a plazmacserére, mivel kontrollált adatok alapján a plazma infúziós terápia hatékonysága szignifikánsan rosszabb [26, 27]. A 3. táblázatban jelzett specifikus vizsgálatokhoz a vért az első FFP bekötése előtt kell levenni és a szaklaboratórium utasításának megfelelően tárolni vagy továbbítani.

Immunszuppresszív kezelés (ISU) [1].

Az autoimmun (ADAMTS13 inhibitor) mechanizmusú iTTP-ben az immunszuppresszív terápia alkalmazása széles körben elfogadott. Az alábbi szerek használatáról van irodalmi adat:

Ajánlás24

A kórkép jelentkezésekor észlelt 30 G/l alatti thrombocytaszám és akut vesefunkció beszűkülés hiánya (a kezdeti szérum kreatinin szint 200 µmol/l alatti értéket mutat, a vesekárosodás pontos megítélésével kapcsolatban lásd 7. táblázat is) esetén (vagy French score $\geq$ 2, lásd 5. táblázat). A plazmacsere mellett szteroid terápia indítandó lökésként (felhőszakadónál 1 g/nap 3 napon át) vagy standard dózis (1 mg/kg/nap) adásával [1, 27, 50-52]. (1B)

Ajánlás25

A corticosteroid terápia leépítésénél a thrombocytaszámra és az ADAMTS13 aktivitásra egyaránt figyelmet kell fordítani [8]. Minden dóziszváltáskor javasolt az ADAMTS13 aktivitás ellenőrzése. Amennyiben az aktivitás csökkenő tendenciát mutat (akár a normál tartományon belül), javasolt az immunszuppresszív terápia felülvizsgálata. (1D)

Kortikoszteroidok [50-52]:

Leggyakrabban és legrégebben használt szerek, dózisuk az 1 mg/kg/nap (iv. vagy per os) és a pulzus lökéskézelés (1 g/nap 3 egymást követő napon) között változhat. Ha nincs kontraindikációja, célszerű az adását mielőbb elkezdni; lehetőség szerint mindig a plazmacsere után kell beadni. Oralis adagolásra való áttéréskor a methylprednisolon helyett a prednisolon adását javasolják. A csökkentésnél a thrombocytaszámra és az ADAMTS13 aktivitásra egyaránt figyelmet kell fordítani. Kéthetes 1 mg/kg/nap kezdeti dózist követően a dóziscsökkentés 0,5 mg/kg/napra gyorsan, majd ezt követően a javasolható heti dóziscsökkentés 2,5-5 mg/hét [8]. Rituximab kezelést követően a leépítést gyorsabban is lehet végezni, ha az ADAMTS13 aktivitás stabilan a normál tartományban van.

Ajánlás26

Rituximab adása javasolt, ha 5 plazmacsere után sincs legalább minimális haematológiai válasz (thrombocytaszám < 50 G/L), átmeneti javulás után újra csökken a thrombocytaszám és/vagy új klinikai (neurológiai, cardiális stb.) tünet jelenik meg [1]. (1B)

Ajánlás27

Kritikus állapotú betegeknek első vonalú kezelésként is adható rituximab [1, 53]. (1B)

Ajánlás28

A rituximab kezelés előtt a beteg HBV, HCV státusza tisztázandó. Pozitivitás esetén infektológus bevonásával kell egyéni kezelési tervet kialakítani [54-56]. (1C)

Indikáción túli alkalmazása ellenére ma már a standard terápia része. Terhességben nem adható, alkalmazását követően 1 évig nem javasolt a fogamzás [56]. A kezelés megkezdése előtt a virológiai státusz (kötelező: HBV és HCV) tisztázandó, mivel a szer vírus reaktivációt okozhat [54-56]. Pozitivitás esetén infektológussal együttműködve kell személyre szabott kezelési tervet kialakítani. A leggyakrabban használt dózis: 375 mg/m², általában hetente 1-szer, 4 héten át. Ma már alkalmaznak fix dózis terápiát is igen széles dózistartományban (100 mg–1000 mg). A kis dózisú rituximab (100 mg hetente 1-szer, 4 héten át) hatékonyságát több friss vizsgálat is alátámasztja [57, 58], saját magunk a Dél-pesti Centrumkórházban évek óta eredményesen alkalmazzuk. Ha a beteg állapota megengedi, a beadást követő napon plazmacserét nem végzünk, helyette FFP infúziót adunk kb. 10-15 ml/kg dózisban. Ha a plazmacsere nem hagyható ki, akkor legalább 4 órának [59] kell eltelnie a következő plazmacsere előtt, továbbá mérlelhető a szer gyakoribb, 3-4 naponkénti beadása. A rituximab kezelés során érdemes a B lymphocytaszámot ellenőrizni. Nem megerősített adatok alapján amennyiben az 1. adagtól számított +14. napon a B sejtszám a detektálhatóság szintje ($\leq 1\%$) alá csökken, további adagra valószínűleg nincs szükség [60]. A rituximab gyorsítja a remisszió elérését, csökkenti a plazmacsereigényt és a kórházi kezelés hosszát, valamint az 1 éven belüli relapszus rátát [61]. A 3 napon belül elkezdett rituximab terápia hatásosabbnak bizonyult a 3 napon túl indított kezelésnél [53]. Ha 5 plazmacserét követően sincs legalább minimális haematológiai válasz (a thrombocytaszám < 50 G/l alatt marad, vagy a thrombocytaszám emelkedése < 2-szeres), átmeneti javulás után újra csökken a thrombocyta szám, vagy a kezelés ellenére új klinikai (neurológiai, kardiális, stb.) tünet jelenik meg, akkor rituximab adása javasolt. Kritikus állapotú betegeknek első vonalú kezelésként is szóba jön a plazmacsere és szteroid terápia mellett, és általánosságban elmondható, hogy alkalmazása a terápiában egyre előrébb kerül. Hatása 1-2 hét alatt alakul ki, ezért fulmináns esetekben a korai halálozást nem minden esetben képes kivédeni. A B sejt depléción kb. 9 hónapig tart, ezt követően az inhibitor termelődés visszatérhet és ezzel összhangban a késői relapszusokra már nincs befolyása [61].

Ciklofoszfamid, vinkrisztin, azatioprin, ciklosporin, mikofenolát-mofetil stb.:

Esetismertetések, kis esetszámú tanulmányok szólnak e szerek hatásossága mellett. Leginkább a ciklofoszfamid ajánlható [62]. Optimális adagolási módja nem ismert, a szisztémás autoimmun kórképekben használt sémák alkalmazása javasolható vagy akár egyetlen 500 mg-os dózis is adható [8]. Nem megerősített adatok alapján az up-front adott cyclophosphamid kezelés (400 mg/m² 3 hetente 6 alkalommal) az up-front rituximab kezeléshez hasonló hatékonysággal bír [63]. A ciklosporin maga is indukálhat TTP-t, ezért használata során fokozott óvatosság szükséges.

Iv. immunglobulin:

Szokásos adagja 2 g/kg, 2-5 nap alatt beadva. Hatásosságát illetően az irodalmi adatok nagyon ellentmondóak.

A VWF és a thrombocyta interakció gátlása

A VWF A1 domain GPIIb kötőhely blokkolásával felfüggeszthető a thrombocyta microthrombus-képződés. Több kísérleti molekula [ARC1779:[64], GBR600:[65], ALX-0681:[66] közül a caplacizumabot a közelmúltban

TTP indikációban „orphan drug”-ként törzkönyvezték. A caplacizumab hatásosságát és biztonságosságát felnőtt betegeknek 2 randomizált, kontrollált vizsgálatban állapították meg [67, 68].

Caplacizumab:

Azonnal hatékony tüneti szer, mely az alapbetegséget nem befolyásolja, de a VWF mediált thrombocytá aggregáció felfüggesztésével leállítja a szervi tünetekért és a halálért legtöbbször felelős disszeminált mikrothrombosis képződést. Ezáltal elsősorban a korai halálozás és a refrakter esetek számának csökkentésében várható tőle előrelépés. A hatását laboratóriumban a RIPA (ristocetin-induced platelet aggregation) és a RICO (ristocetin cofactor) szintek 10%, illetve 20% alá való csökkenése jelzi, ugyancsak csökken a VWF és a VIII. factor antigén szint, melyek a kezelés abbahagyásától számított 7 napon belül térnek vissza a kiindulási szintre (INN-caplacizumab, alkalmazási előírat [69]). A klinikai gyakorlatban 10 mg iv. telítő dózist (1. PEX előtt) követően a továbbiakban subcutan adagolandó napi 10 mg dózisban (közvetlenül a PEX-k után kell beadni). A vizsgálatokban csökkentette a remisszióba kerülésig eltelt időt, a plazmacserenapok számát, a kórházi és intenzív ápolási időt és a korai exacerbatio előfordulását. A szerrel kezelt betegek között nem volt refrakter beteg, illetve nem halt meg senki. Mellékhatásként elsősorban enyhe-közepes súlyosságú vérzés várható, ezért egyéb véralvadási zavarral rendelkező betegnél vagy véralvadás/thrombocytá gátló terápia együttes adása esetén egyéni kockázat/haszon elemzés és nagyon szoros követés szükséges. Az autoimmun alapfolyamatot nem befolyásolja, ezért az inhibitor termelés visszaszorítását célzó immunszuppresszív terápia együttes adása nagyon fontos. Ennek hiányában vagy nem kellő hatékonysága esetén a caplacizumab elhagyását követően exacerbatio/relapsus jöhet létre. Az alkalmazási előírat a caplacizumab adását az utolsó PEX után még 30 napig folytatni javasolja. Újabb klinikai adatok alapján a betegeknek a VWF és ADAMTS13 aktivitás monitorizálásával a terápia egyénre szabható jelentős költségmegtakarítás mellett. A stabilan 10%-os ADAMTS13 elérését követően a caplacizumab terápia 30 napnál korábbi felfüggesztése nem járt relapsussal és biztonságosnak találták. Egyes betegeknek a VWF aktivitás monitorizálása mellett a gyógyszer adagolásának frekvenciája is csökkenthető volt a plazmacserementes időszakban [70].

Újabb adatok alapján a caplacizumab plazmacsere nélkül is hatékony terápia lehet, ha a plazmacsere bármely ok miatt nem adható [71].

Ajánlás29

A caplacizumab terápia akkor kezdhető, ha az ADAMTS13 aktivitás igazoltan deficiens vagy jelentős a klinikai gyanú TTP-re (más okkal nem magyarázható thrombocytopenia, fragmentocytás haemolysis, thrombocytaszám < 30 G/L és a serum kreatinin < 200 μ mol/L, vagy French score 2, lásd 5. táblázat), és az ADAMTS13 aktivitás eredménye optimálisan 3 napon belül, de legkésőbb 1 héten belül rendelkezésre áll. A caplacizumab folytatása az ADAMTS13 deficiencia (< 10%) igazolása esetén javasolt, 10–20% közötti kiindulási aktivitás esetén egyéni döntés szükséges, míg 20% felett a gyógyszer alkalmazása nem javasolható [3]. (1C)

Ajánlás30

Haematológiai remisszóban lévő, immunszuppresszív kezelést kapó betegnél 10% feletti ADAMTS13 aktivitás elérése esetén a caplacizumab terápia felfüggesztése egyénre szabott döntés alapján mérlegelhető [70]. (1D)

Thrombocytafunkció-gátló szerek

Ajánlás31

A thrombocytaszám emelkedő fázisában (> 50 G/l) kis dózisú aspirin adása egyéni mérlegelés alapján javasolt [1, 5, 72]. (2B)

A thrombocytaszám emelkedő fázisában (thr > 50 G/l) számos centrum alkalmaz aspirin $\pm$ dipiridamol kezelést a hirtelen emelkedő thrombocytaszám okozta visszaesés kivédésére. Hatásosságáról mindössze egyetlen vizsgálat számolt be [72], ezért alkalmazása az utóbbi időben inkább egyéni mérlegelés alapján jön szóba [5].

Thienopyridinek (tiklopidin, klopido-grel, prasugrel) önmagukban is okozhatnak TTP-t (gyakoriság egyéb indikációval adott kezelése során: ticlopidin: 0,01–0,02%; klopido-grel: 0,0001%, prasugrel: nincs adat) [73]. Míg a ticlopidin esetében a TTP leggyakrabban a terápia első 2–12 hetében alakul ki és általában ADAMTS13 deficienciával jár, plazmacserére jól reagál, addig a klopido-grel esetén legtöbbször 2 héten belül jelentkezik általában ADAMTS13 deficiencia nélkül, plazmacsere refrakter, sokszor akut vesekárosodással járó TMA formájában. A prasugrellel kapcsolatban eddig csak néhány esetet közöltek [73, 74]. Ezért a TTP aktív szakában a ticlopidin mindenképpen, azonban TTP-s kórtörténet

esetén is általában kerülendő az alkalmazásuk. Cerebrovasculáris és/vagy cardiovascularis indikáció esetén a haszon/kockázat gondos mérlegelését követően szoros obszerváció mellett a clopidogrel és a prasugrel adhatók.

Splenectomy [75]

Ajánlás32

A tartós immunszuppresszív kezelés ellenére gyakran visszaeső betegeknél splenectomy javasolható [1, 11, 75]. (1C)

Fulmináns esetekben mentő („salvage”) kezelésként, illetve a gyakori relapszusok kivédésére alkalmazható, az utóbbi esetben kifejezetten jó effektussal. Olcsó, megfelelő előkészítéssel rendkívül biztonságos, szignifikánsan csökkenti a relapszus rátát, nagyon hosszú időre tünetmentessé teheti a betegeket, akkor is, ha az ADAMTS13 továbbra is kóros marad. A műtét előtt legalább 2 héttel a beteg védőoltása szükséges (*Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus influenzae* ellen). Amennyiben az immunizálás eredménye kétséges (immunszuppresszív hatású szerek egyidejű alkalmazása miatt) antibiotikus profilaxis lehet szükséges (penicillin, makrolid).

Szupportív terápia

Vörösvértest transzfúzió:

Ajánlás33

Vörösvértest transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt. (1D)

Ajánlás34

Az indikáció felállítása során az anaemia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén [1]. (1A)

Az első transzfúzió előtt javasolt az Rh és Kell fenotípus meghatározása is. A transzfúzió minden esetben választott, fehérvérsejt-mentesített készítménnyel történjen. Besugárzott készítmény alkalmazása általában nem szükséges. Vörösvértestpótlás ritkán indokolt 70 g/l-es hemoglobinszint felett [1].

Thrombocyta transzfúzió:

Ajánlás35

Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést [1, 76]. (1A)

A TTP-s beteg még egyszámjegyű thrombocytaszám esetén is csak ritkán vérzik. Számos publikáció a kórkép progresszióját, a mortalitás növekedését észlelte thrombocyta transzfúziót követően [76], míg más tanulmányok nem találtak ilyen összefüggést [77]. A jelenlegi, széles körben elfogadott nézet szerint, thrombocyta transzfúzió csak vitalis indikációval, súlyos vérzés esetén [1] jöhet szóba TTP-ben. Centrális vénabiztosítás esetén javasolt az akut szakban komprimálható helyen (vagy felnőtteknek periférián) biztosítani vénát, ezzel is csökkentve az alacsony thrombocytaszám mellett végzett beavatkozás szövődményeinek rizikóját.

Thromboprophylaxis:

Ajánlás36

Thromboprophylaxis céljából LMWH adandó 50 G/l feletti thrombocytaszám esetén. (1B)

Az immobilitás okozta thromboemboliás rizikó csökkentésére LMWH profilaxis adandó.

Folsavpótlás:

Ajánlás37

Folsavpótlás szükséges a haemolysis szakában [1]. (1C)

A folyamatos haemolysis miatt a folsavpótlás minden betegnél javasolt. A napi javasolt minimális dózis felnőtteknek 6 mg.

Hepatitis elleni vakcinálás:

A BCSH irányelv elvi megfontolások alapján javasolja a HBV elleni vakcinálást a kórkép aktív szakában, 50 G/L feletti thrombocytaszámnál [1]. Mivel a legtöbb beteg ilyenkor nagy dózisú szteroid $\pm$ rituximab kezelést kap, a vakcinálás haszna jelenleg kérdéses.

A terápiára adott válasz (nevezéktan) [2, 10]. A terápiára adott válasz nevezéktanát a közelmúltban az alábbiak szeint standardizálták:

Klinikai válasz TTP-ben: fenntartott 150 G/L feletti thrombocytaszám, a felső normálérték másfélszeresét nem meghaladó LDH érték, új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás klinikai tünete nélkül.

Klinikai remisszió TTP-ben: fenntartott klinikai válasz plazmacsere és anti-VWF kezelés nélkül: legalább 30 napig vagy ADAMTS13 remisszió (részleges vagy teljes) elérése esetén, amelyik hamarabb következik be.

Részleges ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás 20% vagy annál magasabb, de nem éri el a normál tartomány alsó értékét.

Teljes ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás meghaladja a normál tartomány alsó értékét.

Klinikai exacerbatio: klinikai válasz elérése után, de még a klinikai remisszió elérése előtt 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb ok kizárható) új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle, a plazmacsere vagy az anti-VWF terápia befejezését követő 30 napos időszakon belül.

Klinikai relapsus: Klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárható) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapsust a súlyos ADAMTS13 deficiencia igazolásával kell alátámasztani.

ADAMTS13 relapsus: részleges vagy teljes ADAMTS13 remissziót követően újra 20% alá csökkenő ADAMTS13 aktivitás.

Refrakter TTP: Perzisztáló thrombocytopenia (< 50 G/L) és LDH emelkedés 5 plazmacsere és immunszuppresszív terápia ellenére.

Kimenetel**Ajánlás38**

Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell. A betegeket részletesen tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a relapsus kockázatáról, tüneteiről, a terhesség és az orális fogamzásgátlás veszélyeiről, valamint az ezzel kapcsolatos teendőkről (lásd csatolt „TTP-HUS beteg tájékoztató”) [1]. (1C)

Ajánlás39

Fogamzásgátláshoz nem oestrogen tartalmú készítményt javasolt alkalmazni [1]. (1C)

Ajánlás40

Haematológiai remisszió melletti ADAMTS13 deficiencia esetén preemptív adható rituximab [1, 11, 78, 79]. (2C)

Ajánlás41

Haematológiai remisszió melletti ADAMTS13 deficiencia esetén a kezelést illetően személyre szabott döntés javasolható az anamnézis, az epizód(ok) súlyossága, a kezelésre adott válasz, az esetleges maradványtünetek, és a beteg kívánságának figyelembevételével. (1D)

A plazmacsere ellenére új tünet megjelenése vagy perzisztáló thrombocytopenia esetén plazma-refrakter állapotról beszélünk. Ilyenkor a plazmacsere és/vagy a gyógyszeres kezelés intenzifikálása javíthat még a beteg állapotán. Sokszor infekció, nem diagnosztizált autoimmun betegség, vagy tumor áll a rezisztencia hátterében. A mortalitás sajnos még ma is 5–20% közötti.

A remisszióba került betegeket tartós gondozásba kell venni, ennek során az ADAMTS13 aktivitást is időnként ellenőrizni kell. A késői relapszusok gyakorisága kb. 20-50% [1]. Ezek kivédésére a French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre munkacsoportja rituximab preemptív alkalmazását javasolja [78] azokban az esetekben, ahol az ADAMTS13 aktivitás deficiens marad, vagy újra azzá válik. A normálisnál kisebb ADAMTS13 aktivitás ugyan kb. 3-szorosára növeli a relapszus valószínűségét [80], ennek tényleges bekövetkezése, illetve időpontja azonban teljesen kiszámíthatatlan. Nem megerősített adatok alapján, ha klinikai remisszió elérésekor az ADAMTS13 aktivitás még mindig deficiens, a relapsus valószínűsége többszörös a legalább 10% aktivitással rendelkező betegekhez képest [81]. Nem mindenki ért egyet a preemptív rituximab kezeléssel [79], mivel számos beteg hosszú időn keresztül tünetmentes lehet 0%-os

ADAMTS13 aktivitás mellett is, illetve az aktivitás spontán is javulhat. Ugyanakkor a remisszióban alacsonyan maradó vagy visszacsökkenő ADAMTS13 aktivitás többszörösré növeli a stroke rizikóját [82]. Az ADAMTS13 aktivitásnak a nem TTP-s betegpopulációban is jelentősége van a stroke valószínűségében és hatással van a túlélésre is [26].

Ezért jelenleg a személyre szabott döntés javasolható az anamnézis, az epizód(ok) súlyossága, a kezelésre adott válasz, az esetleges maradványtünetek, és a beteg kívánságának figyelembevételével.

A beteget tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a terhesség és az orális fogamzásgátló szedés veszélyeiről, a visszaesés lehetőségéről, leggyakoribb okairól (infekció, terhesség, műtét) és ezzel kapcsolatban a fokozott ellenőrzés szükségességéről (lásd csatolt „TTP-HUS betegtájékoztató”), valamint az alacsony ADAMTS13 aktivitás kockázatáról és kezelési lehetőségeiről. A triggerként szereplő gyógyszerek (kinin, oestrogen, ticlopidin, interferon, ciklosporin) általában kerülendők.

Sajnos nem mindig gyógyul nyomtalanul a TTP, renális [83], továbbá idegrendszeri [84] maradványtünetek maradhatnak vissza, amelyek miatt nem lehet eléggé hangsúlyozni a gondozás fontosságát.

A jövő terápiás lehetőségei

Rekombináns ADAMTS13:

A BAX-930-as molekulával a fázis I vizsgálat kedvező eredménnyel zárult [85] a TTP congenitális formájában. Elsődlegesen az USS kezelését tenné nagyon egyszerűvé és biztonságossá. Jelenleg már a fázis III vizsgálat zajlik (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03393975). Alkalmazása szóba jönne az inhibitoros TTP-ben is, az immunkomplex képződés azonban nemkívánatos következmény lehet és az inhibitor mennyiségétől függő, betegre szabott egyéni dózisa lehet szükség [86, 87]. Ezért jelenleg a standard kezelés mellé adott kiegészítő terápiaként tervezik tesztelnie TTP inhibitoros formájában. Megoldást jelenthetne olyan ADAMTS13 variáns előállítására, amelyhez az inhibitor kisebb affinitással kötődne, ugyanakkor az enzim proteolitikus funkciója fokozott lenne [88].

A VWF – thrombocyta interakciót gátló terápiák:

A VWF központi szerepet játszik a primer haemostasisban és a TTP pathomechanizmusában. Így nem csoda, hogy a gyógyszerkutatás egyik elsődleges célpontja. A legtöbb gyógyszer a VWF A1 domén és a thrombocyta GP1b receptor közötti, ritkábban az A3-as domén és a kollagén közötti kötés gátlását célozza [89]. Ezek közül az ALX-0681 nanobody a közelmúlban kapta meg az engedélyt a TTP szerzett formájának kezelésére caplacizumab néven [195, 196]. Az antitest természetű molekulák (82D6A3, h6B4-Fab, AJW200, GBR600) mellett nukleinsav aptamerek fejlesztése is folyamatban van (ARC1779, TAGX-0004). Ezek közös tulajdonsága, hogy a célmolekulához szorosan és specifikusan kötődnek, nem toxikusak, nem immunogének, kémiaiilag könnyen előállíthatók, olcsók, de rövid a felezési idejük [90]. Ígéretes újabb fejlesztés a kígyóméregből előállított GP1b receptor antagonistá Anfibatide, amellyel a humán vizsgálatok már zajlanak [91].

N-acetilcisztein (NAC)[92]:

A NAC egy antioxidáns, mely az L-cystein és a glutathion szintézis prekursora. A mucin monomerek közötti diszulfid hidak bontásával csökkenti a légúti váladék viszkozitását, ezért régóta sikerrel alkalmazzák obstruktív tüdőbetegségekben. *In vitro és in vivo is* csökkenti a szolubilis VWF multimerek számát és lebontja a ULVWF-t a mucinnal mutatott szerkezeti hasonlóságuknak köszönhetően. Állatkísérletes adatok alapján inkább megelőzésre lesz használható, mivel a kialakult TTP-s, VWF-ban dús thrombus oldására már nem képes. Nagyon kevés vele még a humán klinikai adat.

Bortezomib [93]:

A myeloma multiplex kezelésében nagy sikerrel használt proteaszóma inhibitor. A terápia az ADAMTS13 antitestet termelő plazmasejtek elpusztítását célozná, ezek ugyanis rezisztensek a hagyományos immunszuppresszív terápiára. Továbbra is igen kevés még vele a tapasztalat.

Komplementgátló kezelés:

Egyre több adat szól amellett, hogy az alternatív aktivációs úti fokozott komplement aktiváció a TTP-ben is szerepet játszik, melynek elindításában az endothelhez lehorgonyzott ULVWF szálak szolgálhatnak aktivációs felszínként [94-96]. Eddig csak szórványos klinikai adatok vannak a komplementgátló kezelés alkalmazásáról a TTP terápia rezisztens eseteiben [97].

HAEMOLYTICUS URAEMIÁS SYNDROMA (HUS)

A kórképre jellemző triád az 7. táblázatban látható. A diagnózis felállításához mindhárom tünet egyidejű, vagy egymást követő jelenléte szükséges [13, 14, 17, 19, 29, 30].

Klinikai formák

A HUS gyűjtőnév; a bevezető tünetek, az etiológia, és a klinikai kórlefolyás alapján 2 nagy csoportja különböztethető meg (2. ábra). „Típusos” megnevezéssel a jellemzően egyetlen epizódként zajló, heveny gastroenteritist követően fellépő, szupportív kezelésre jól reagáló, súlyos krónikus vesekárosodáshoz vagy halálhoz csak ritkán vezető formákat soroljuk. „Atípusos” jelzővel azokat a kórformákat jelezzük, melyek az esetek többségében nem reagálnak a szükséges mértékben szupportív és/vagy vesepótló kezelésre, klinikai kórlefolyásuk relapszusokkal tarkított és/vagy aszinkron családi halmozódást mutatnak. Gyakran progrediálnak, a veseműködés tartós hanyatlásához vezethetnek; nem ritka a fatális kimenetel (lásd a 8. táblázatot is). HUS-ban az ADAMTS13 aktivitás jellemzően normális, vagy csak kissé csökkent.

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [13, 14, 17, 19, 29, 30].

Konzumpciós thrombocytopenia

Microangiopathiás haemolytikus anaemia

- Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE kritériumok szerint [98]:
- Risk: szérum kreatinin 1.5x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés > 25%, vagy óradiurézis < 0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül,
- Injury: szérum kreatinin 2x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés > 50%, vagy óradiurézis < 0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül,
- Failure: szérum kreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR csökkenés > 75%, vagy szérum kreatinin > 353 mikromol/l akut emelkedéssel (> 44 mikromol/l), vagy óradiurézis < 0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül
- Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése > 4 hét ESRD: End stage kidney disease (> 3 hónap)

Specifikus infekcióhoz társuló HUS formák

Típusos HUS, STEC-HUS [99]

A verotoxint/shiga-like toxint termelő, enterohaemorrhagiás *E. coli* (EHEC, VTEC/STEC, Magyarországon leggyakrabban *E. coli* 0157:NM) okozta fertőzésekhez kapcsolódó, típusos avagy STEC-HUS jól definiált klinikai entitás. Egyes trópusi régiókban *Shigella dysenteriae*, valamint ritkán *Citrobacter freundii* és *Salmonella* fertőzéshez is társulhat. A gyermekkori akut veseelégtelenség leggyakoribb formája, azonban felnőttkorban sem ritka. A Magyarországon az elmúlt években igazolt STEC-HUS megbetegedések kb. fele fordult elő felnőttekben. A fertőzés forrása a toxintermelő baktériummal szennyezett étel, ital, víz, de fekális-orális átvitel is lehetséges. A prodromális fázisban görcsös, vizes, majd gyakran véres hasmenés alakul ki, amelyet kb. 3-10 nap múlva követ az akut veseelégtelenség. A tünetekért a bélből felszívódó toxin a felelős. Receptora a globotriaoszil-ceramid (GB3), a receptor expresszió mértéke szerepet játszik a szöveti károsodás lokalizációjában és súlyosságában. A toxin a fehérjeszintézis gátlásán keresztül, közvetlenül toxikus hatású az érendothelre. Emellett a fehérvérsejt, thrombocytá, és véralvadási rendszer aktivációja, citokin (IL-6, IL-8, TNF) hatás, a stimulált endothelből megnövekedett ULVWF kiáramlás, valamint másodlagos ADAMTS13 enzim konzumpció is szerepet játszik a kóros következményekben. A verotoxinnal és a CD36 struktúrával keresztreakáló autoantitestek kialakulását is leírták [100].

Az EHEC fertőzések kb. 14-33%-ban alakul ki colitis, ezek kb. 10%-ánál alakul ki típusos HUS, amely klinikai rizikótényezői: dehidráció, láz, hányás, látható vér a székletben, fiatal vagy idősebb életkor, bélmotilitást gátló szerek, illetve egyes antibiotikumok használata. A laborleletek közül az emelkedett fehérvérsejtszám és a 12 mg/L-nél magasabb C reaktív fehérje érték lehet a HUS kialakulásának előhírnöke. Ritkán, a típusos HUS húgyúti infekció következménye is lehet. Ilyenkor a típusos hasmenés hiányzik, a toxin termelő kórokozó a vizeletből mutatható ki.

Leggyakrabban a veseelégtelenség uralja a klinikai képet, a neurológiai tünet ritka, kb. az esetek 25%-nál észlelhető, szinte mindig az akut veseelégtelenséget kíséri, a hypertóniás és metabolikus encephalopathia, vagy az agyi microangiopathia következménye. Klinikai cardiális komplikáció (ischaemia, ritmuszavar) még ritkábban fordul elő (< 10%). Összességében véve, gyermekkorban viszonylag jóindulatú kórforma, a mortalitás 3-5%. Amennyiben a korai szakaszban jelentős vesefunkció romlás volt megfigyelhető, a tünetek teljes regresszióját követően évekkel később kialakulhat hypertonia, proteinuria, illetve vesefunkció romlás, ezért a betegek időszakos ellenőrzését biztosítani kell. Gyógyulását követően relapszus nincs, ismételt fertőzés azonban lehetséges, emellett a fertőzés trigger tényező

lehet az addig tünetmentes atípusos HUS kialakulásában. Idősebb korban a kórkép sokkal rosszindulatúbb, magas halálozással jár.

A típusos HUS diagnózisa

A típusos HUS felismerését segíti, hogy jellemzően akut gastroenteritist követően 3–10 nappal jelenik meg, gyakran ekkor a betegnek már nincs hasmenése. A típusos HUS diagnosztikájának megerősítését mikrobiológiai (tenyésztés, a kórokozó azonosítása, toxinkimutatás a székletmintában vagy az azonosított kórokozóban molekuláris biológiai vagy szerológiai eljárással) vagy immunológiai (STEC törzsre jellemző LPS elleni szerológiai válasz igazolása) vizsgálatok segítik. Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Központ Nemzeti Enterális Referencia laboratóriumában érhetőek el a fenti mikrobiológiai vizsgálatok. A típusos HUS kötelezően bejelentendő betegség.

A típusos HUS terápiája

A legutóbbi STEC-HUS járványok kapcsán a személyre szabott szupportív kezelés („best supportive care”, BSC) a korábbi járványokhoz képest javította a túlélési statisztikát [101]: ennek elemei a folyadék- és elektrolitegyensúly biztosítása, vérnyomás-beállítás, szükség szerint vesepótló kezelés, parenterális táplálás, transzfúzió. Bélmotilitást gátló gyógyszerek alkalmazása kerülendő. Hosszú időn át az volt az általános nézet, hogy az antibiotikum kezelés inkább káros a hatására fokozódó toxin termelés, a széteső baktériumokból történő direkt toxin felszabadulás és a normális bélflóra károsítása miatt. Az antibiotikum hatás toxin és baktérium törzs specifikus, mely magyarázza az ellentmondó klinikai eredményeket. Nagyobb járványoknál a pontos baktérium törzs gyorsan identifikálható teljes genom szekvenálással, mely információt adhat a szerotípusról, a virulenciáról és a rezisztencia profilról is. Ma már online elérhető bioinformatikai rendszer segíthet a megfelelő, hatékony antibiotikum kiválasztásában [197]. Sporadikus esetekben az előbbiek hiányában antibiotikum csak kizárólag shigatoxin-1-t termelő baktérium esetén adható. A leginkább szóba jöhető szer a foszfomicin (a hasmenés kezdetétől 2-3 napon belül kezdve), míg a béta lactam és trimethoprim/sulfamethoxazole készítmények egyértelműen kerülendők. Fluoroquinolonok klinikai vizsgálatokban kedvezőnek bizonyultak, annak ellenére, hogy in vitro vizsgálatokban nem. Az egyéb szerek közül a rifamycinek a legígéretesebb szerek. Emellett vizsgálatok folynak toxin ellenes monoclonális antitestekkel és cink adjuváns alkalmazásával is [102].

Ajánlás42

Típusos HUS ban a plazmacsere hatásossága nem bizonyított [101, 103, 104]. (2B)

Ajánlás43

Plazmacsere terápia megkísérélhető súlyos gyermekkori, neurológiai tünetekkel járó STEC HUS-ban [45, 101, 105]. (2 C)

Plazmacsere a gyermekkori formában általában nem javasolható, a gyakorlatban alkalmazását a súlyos, neurológiai tünetekkel járó formákra tartjuk fenn [106]. Felnőttkorban, a skóciai epidemia során plazmacsere mérsékelte a mortalitást [103]. Ezzel ellentétben, a 2011-es, németországi, túlnyomórészt felnőtt beteget érintő járvány során a hosszantartó plazmacsere a kimenetelt inkább rontotta [104].

A komplementrendszer diszregulációját a típusos HUS-ban is leírták, így nem meglepő, hogy az eculizumab klinikai hatékonyságának megítélésére jelenleg Fázis III vizsgálat zajlik [198], azonban egyes eredmények szerint ez a kezelés nem hatékony ebben a betegségben [107].

A toxin semlegesítésére törekvő kísérletek mindeddig még nem jártak kellő eredménnyel.

Neuraminidáz-termelő kórokozók által okozott HUS

Az összes HUS esetek 5-15%-a. Az utóbbi időben az esetek száma növekedést mutat, mely valószínűleg a kórkép jobb ismertségének köszönhető. Neuraminidáz termelő kórokozó, leggyakrabban *Streptococcus pneumoniae* [108] okozta fertőzést követően alakul ki, jellemzően 2 évnél fiatalabb gyermekeken. A betegség megjelenésére súlyos klinikai állapot (leggyakrabban empyemával járó pneumonia, vagy meningitis) jellemző, gyakran kíséri DIC. A meningitissel szövődött esetek prognózisa lényegesen rosszabb. Gyógyulását követően relapszus nem ismert. A vese szempontjából a hosszú távú prognózis általában jó, a vesefunkció a legtöbb betegnél rendeződik.

A neuraminidáz a vörösvérsejtek, a thrombocyták, és az endothelsejtek felszínéről a szialinsavat hasít le, melynek következtében rejtett, úgynevezett Thomsen–Friedenreich (T) antigének kerülnek felszínre. Ezek ellen reguláris anti-T ellenanyagok találhatók a keringésben. A folyamatot T aktivációnak nevezik, a vércsoportszerológiai vizsgálatok

során észlelt polyagglutinatio, autokontroll-pozitivitás, Coombs-pozitivitás hívhatja fel rá a figyelmet. Az utóbbi időben az anti-T ellenanyagok jelentőségét vitatják, a T aktivációt pedig inkább a folyamat markerének, mintsem a patológiai történések okának tartják. A legtöbb ember vérében 2 éves koráig a neuraminidáz közömbösítő neutralizáló antitestek jelennek meg, mely megmagyarázza a kórkép életkori sajátosságait. Újabb adatok alapján az endothelkárosodás hátterében a baktérium felszínén aktiválódó plazmin proteolitikus hatását is feltételezik [109]. Emellett a membránról a szialsav eltávolítása csökkenti a H faktor sejtfelszínhez való kötődését és működését, ezáltal okozva alternatív út diszregulációt és komplementaktivációt [110].

A *Streptococcus pneumoniae*-HUS (SP-HUS) diagnózisa

Az **SP-HUS** biztos kórisméje kimondható, ha mindhárom feltétel fennáll:

- igazolható a *Streptococcus pneumoniae* fertőzés (antigén-, nukleinsav- kimutatási vagy tenyésztés alapú módszerekkel), és
- igazolható a HUS (lásd 7. táblázat), és
- kizárható a DIC (vérzés nem igazolható, a fibrinogénszint nem csökkent).

Újabbban lehetőség van a neuraminidáz aktivitás kimutatására a betegek szérumból, ez segíthet a terápiás döntések meghozatalában.

A *Streptococcus pneumoniae*-HUS (SP-HUS) terápiája [108]

Mivel az alternatív komplementaktivációs út szabályozásában központi szerepet játszó H faktor a szialsavhoz kötődik a sejtmembránon, és átfedés lehet a neuraminidáz mediált és a komplement mediált aHUS formák között [111], indokolt a diagnosztikai vizsgálatok kiterjesztése a komplementrendszer irányába is.

Ajánlás44

***Streptococcus pneumoniae* mediált HUS-ban friss fagyasztott plazma alkalmazása kerülendő. A plazmaferezishez albumin használata javasolt [112-114]. (2C)**

A *Streptococcus pneumoniae* mediált HUS terápiájában döntő a fertőzés megfékezése, szupportív és vesepótló kezelésre csak szükség esetén kerül sor. Neutralizáló anti-neuraminidáz antitest tartalma miatt az IVIG potenciálisan hatásos terápia lehet, ennek széles körű klinikai igazolása még várat magára. A neuraminidáznak a komplement aktivációt elősegítő hatása miatt komplementgátló kezeléssel is próbálkoznak, eddig biztató eredménnyel. A plazmaterápiával kapcsolatban kontrollált tanulmányok nem állnak rendelkezésre. A patogenezis alapján a plazmaterápia (FFP infúzió vagy FFP szubsztitúcióval végzett plazmacsere) kerülendő az akut szakban, helyette albumin szubsztitúcióval végzett plazmacsere lehet hatásos [112-114]. Újabbban T antitest negatív plazmával történő sikeres kezelésről is beszámoltak [115]. Az aferezistól várható haszon és a lehetséges mellékhatások, szövődmények egyéni mérlegelést igényelnek. Újabbban influenza A vírus fertőzés szövődményeként is leírtak HUS-t, melynek patogeneze a fentiekhez hasonló a virális neuraminidáz hatása miatt [116]. Terápiája alapvetően az antivirális és szupportív kezeléssel alapul, plazma adása ebben a kórformában is kerülendő.

Komplement mediált atípusos HUS [14, 19, 117]

Heterogén betegségcsoport, amelybe sporadikus vagy familiáris formák tartoznak, a betegség egyes esetekben trigger tényezők (melyek lehetnek fertőzések vagy terhesség) hatására manifesztálódik. Közös jellemzőjük a súlyos, progresszív lefolyás, egyes esetekben relapszusokra való hajlam. Minden életkorban előfordulhat, de főleg csecsemőket, gyermekeket és fiatal felnőtteket érintő betegség. Ritka; becsült incidenciája kb. 1-2/1 millió [14, 118]. Az alábbi, kóreredet szerinti alcsoportok ismertek:

A komplementreguláció zavara által okozott, atípusos HUS

Az aHUS esetek több mint felének hátterében a komplement alternatív út regulációs zavara áll. A komplementrendszer alternatív útjának jellegzetessége a spontán aktiváció a folyamatos C3 hasadás miatt, valamint az amplifikáció. A komplement regulációs fehérjék feladata ennek a folyamatnak a féken tartása.

Az alternatívút szabályozási zavarának hátterében funkcióvesztéses vagy funkciónyeréses mutációk, vagy a H faktor regulátor működését gátló autoantitest állhat. Eddig a H faktor (HF), I faktor (IF), membrán kofaktor protein (MCP, CD46), B faktor (BF) és C3, valamint a thrombomodulin gének mutációit írták le aHUS hátterében. A HF, IF, MCP és thrombomodulin mutációk jellemzően funkcióvesztő mutációk, vagyis az érintett szabályozó fehérje nem termelődik, vagy nem működik. A BF és C3 esetében funkciónyerő mutációról van szó, mely az élettani szabályozást nem engedi

érvényre jutni. Bármelyik mechanizmus is áll a háttérben, a végeredmény az alternatív út amplifikációja, a terminális reakcióút túlzott aktiválódása, következményes szöveti károsodással (gyulladásokeltető anafilatoxinok és sejtkárosító komplex hatására).

A komplement mediált aHUS-ra klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hypertonia, fluktuáló klinikai tünetek és laboratóriumi leletek jellemzőek. A betegség megjelenéséhez a legtöbb esetben közvetlen kiváltó tényezők vezetnek, pl. infekció vagy terhesség. Számos hasonlóságot mutat a TTP-vel. Nem csak a gyermekkor betegsége, az esetek kb. 60%-a a fiatal felnőttkorban manifesztálódik, de 85 éves betegen is leírták. Gyermekkorban az esetek fele 2 éves kor előtt kezdődik. Gyermekeknél a fiú/leány arány közel azonos, míg felnőtteknél enyhe női túlsúly figyelhető meg. A betegek több, mint felénél (gyermek: 58%, felnőtt: 73%) a thrombocytaszám 50 G/l feletti, 15%-uknál pedig normális (> 150 G/l). A gyerekek 59%-a, míg a felnőttek 81%-a szorul dializáló kezelésre a folyamat kezdetén [118]. Bár a klinikai képet többnyire az akut veseelégtelenség uralja, extrarenális (neurológiai, cardiális, egyéb) tünet 10-30%-uknál fordul elő [119]. A felnőttek és a familiáris halmozódású esetek prognózisa rosszabb. A relapszusok zöme 1 éven belül jelentkezik. A kimenetelt a genetikai háttér jelentősen befolyásolja [118, 119].

Az igazoltan komplementmediált aHUS betegek kb. 50-60%-ának esetében azonosítható a genetikai predispozíció, amely többnyire összetett: egy vagy több ritka variáció (mutációk) és egy vagy több rizikó-polimorfizmus vagy -haplotípus összeadódó hatásából áll. A komplex genetikai predispozíció miatt a mutációk penetranciája alacsony, kb. 40-50%-os. A leggyakrabban érintett gének a következők [120]:

H faktor és I faktor mutációk

A HF a leggyakoribb (30%), az IF jóval ritkább (5-10%) mutáció. Mindkét faktor esetében számos mutáció ismert. Mindkét fehérjét döntően a máj termeli. A HF feladata a C3 konvertáz gátlása és – kofaktorként – az IF segítése. Az IF az alternatív és a klasszikus utak szabályozásában egyaránt részt vesz, a C3b és C4b alfa láncát hasítja kofaktor jelenlétében. A HF gén az 1-es kromoszóma q32 locusán, az IF gén a 4-es kromoszóma q25 locusán helyezkedik el. HF vagy kombinált IF mutáció hordozása esetén – kezelés nélkül – a prognózis rossz, az irreverzibilis veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége 60-70%. A veseátültetést követő relapszus a HF mutációknál kb. 80%-ban, IF mutációknál közel 100%-ban következik be a transzplantációt követő 2 éven [121] belül.

MCP mutációk

A membrán-kofaktor protein (MCP vagy CD46) a vörösvérsejteken kívül minden más sejten expresszáldó, transzmembrán glikoprotein. Az IF működéséhez szükséges sejt felszíni kofaktor; mutációi az aHUS betegek kb. 10%-ában mutathatók ki. Penetranciája úgyszintén alacsony. MCP mutáció hordozókon az aHUS leggyakrabban infekciót követően manifesztálódik. Klinikai lefolyását tekintve jóindulatú kórforma, a betegek 20-30%-ánál alakul ki irreverzibilis veseelégtelenség. Transzplantációt követően a relapszus gyakorisága alacsony (a donor szerv nem hordozza a mutációt), kb. 10%. A relapsus kiváltásában a poszt-transzplantációs ISU kezelésnek és az endotheliális microchimerismus kialakulásának egyaránt szerepe lehet. Mivel nem solubilis fehérje, a plazmacserétől nem várható eredmény.

Egyéb mutációk

A C3 és B faktor funkciónyeréses mutációi klinikailag kedvezőtlen lefolyású, gyakran tartós hypocomplementaemiával kísért aHUS-ként jelennek meg, melyeknél vese-transzplantációt követően a betegség nagy eséllyel újul ki a graftban. A **thrombomodulin** (amely komplement szabályozó szerepet is betölt) mutációit azonosítják a legkisebb arányban aHUS betegekben (kb. 5%-ban), és több mutáció esetén a variáció funkcionális relevanciája sem igazolható. A thrombomodulin mutációkkal kapcsolatban nincs elegendő klinikai tapasztalat [122].

Plazminogén mutációkat egy 2014-ben, az USA-ban új generációs szekvenálási módszerrel végzett vizsgálat során aHUS betegekben igazoltak. Megállapították, hogy a plazminogén/plazmin funkcióját károsan érintő variációk halmozódnak aHUS betegekben, ezáltal akadályozva a thrombusok lebontását [123]. Az elmúlt években nem jelentek meg új adatok, amelyek a plazminogén szerepét alátámasztanák aHUS-ban.

Autoimmun (anti-H faktor autoantitest-pozitív) aHUS [124]

Az autoimmun mechanizmus talaján kialakuló aHUS – földrajzi elhelyezkedéstől függően – a betegek 6-56%-ában igazolható. Jellemzője az alternatív út regulátora, a H faktor ellen képződött autoantitestek jelenléte, melyek megjelenése szoros kapcsolatot mutat a komplement-H-faktor szerű 1 és 3 gének (CFHR1, 3) homozigóta deléciójával. Igazolták, hogy az anti-HF autoantitestek a H faktor C-terminális doménhez kötődnek, funkcionális hatásuk a HF sejt felszínhez való kötődésének gátlása, vagyis az FH regulátor funkciójának neutralizálása.

8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek [29].

– Hasmenés hiánya a HUS kialakulása előtt
vagy
– Hasmenés + az alábbiak közül bármelyik jelenléte:
Életkor < 6 hónap vagy > 5 év
Lappangó kezdet
HUS relapszus
Feltételezett, korábbi HUS
Korábbi tisztázatlan anaemia vagy thrombocytopenia
Bármely szervátültetést követő HUS
Családban, aszinkron előforduló HUS

Egyéb atípusos HUS formák

Klinikailag atípusos lefolyást mutató HUS hátterében állhatnak egyéb, nem a komplementrendszer működésének hibáján alapuló mechanizmusok is.

Defektív cobalamin-C metabolizmus okozta HUS

Autoszomális recesszív öröklésmentű HUS képében jelentkezhet. Már a születéskor kibontakozó fulmináns, vagy csak később manifesztálódó, enyhébb lefolyású formák [125, 126, 127] egyaránt ismertek. Táplálási nehézség, növekedési elmaradás, hypotonia, letargia, leukopenia, megaloblastos anaemia irányíthatják rá a figyelmet. Jellegzetes tünete a hyperhomocysteinaemia és metilmaloninuria. A betegség fennállása az MMACHC gén szekvenálásával igazolható, ennek mutációt írták le a legtöbb érintett esetben. A vesebiopszia kórjelző. Terápiája: hidroxikobalamin naponkénti adagolása. A kobalamin E és G betegséghez kapcsolódó aHUS-t is közöltek már.

Nagyon ritkán az anaemia perniciososa [128] is járhat microangiopathiás vérképpel. A klinikai kép azonban inkább TTP-nek felel meg, az aránytalanul magas LDH hívhatja fel rá a figyelmet, az alacsony serum B₁₂-vitamin-szint és a normális ADAMTS13 aktivitás pedig segít az elkülönítésben.

Diacilglicerol kináz epszilon (DGKE) mutációhoz kapcsolt HUS

2013-ban írták le a DGKE gén funkcióvesztéses mutációit korai kezdetű, jellemzően súlyos hipertóniával és proteinuriával manifesztálódó HUS hátterében [129]. További betegek kórlefordulásának elemzésével felismerésre került, hogy átfedés lehet a TMA és a membranoproliferatív glomerulonephritis jelenléte között az érintettekben [130]. A DGKE funkciózavar nem érinti a komplementrendszer működését, ugyanakkor az endothelsejtek protrombotikus változását okozza. 2014-ben közölték, hogy egyes betegekben együtt van jelen a komplement alternatívút szabályozási zavara és DGKE mutáció, és a komplement rendellenesség nagyban meghatározza a HUS megjelenésének idejét és súlyosságát [131]. Indokolt ezért minden korai kezdetű HUS esetén a genetikai vizsgálatokat a DGKE irányában is kiterjeszteni.

Az atípusos HUS diagnózisa [12]**Ajánlás45**

Akut veseelégtelenség esetén az aHUS lehetőségére mindig gondolni kell. A klinikai diagnózisnak az anamnézisen, klinikai tüneteken (7. és 8. táblázat) és a rutin laboratóriumi eredményeken (2. táblázat) kell alapulnia [17, 29]. (1A)

Ajánlás46

A kóreredet tisztázáshoz szükséges vizsgálatokat (3. táblázat) a plazma terápia megkezdése előtt kell elindítani [17]. (1B)

Ajánlás47

Az aHUS klinikai gyanúja esetén minden betegnél részletes komplement diagnosztikai vizsgálatot (komplement C3, C4, alternatív-összkomplement, HF, BF, IF, MCP expresszió, anti-HF-antitest ± genetika) és ADAMTS13 (aktivitás, inhibitor ± genetika) kell végezni [12, 13, 17, 132]. (1B)

Az atípusos HUS kórismézése többlépcsős folyamat. Jelenleg nem rendelkezünk olyan vizsgálómódszerekkel, amelyekkel a szükséges diagnosztikai szenzitivitással és specificitással, rövid idő alatt igazolni lehetne az aHUS-t. Emiatt az aHUS diagnosztikája egyrészt kizárásos módon, másrészt csak összetett verifikálás alapján lehetséges.

1. lépés:

A HUS klinikai diagnózisának alapja az akut thrombocytopenia, akut, nem-immun (Coombs-negatív) fragmentocytás haemolyticus anaemia, és a vesekárosodás felismerése (7. táblázat). A korai diagnosztikus lépéseket a 2. táblázatban, míg az „atípusos” jelként értékelendő klinikai tüneteket a 8. táblázatban [29] foglaltuk össze. Helyes megfontolás, hogy amennyiben a HUS nem akut gastroenteritis (hasmenés), súlyos, purulens tüdőgyulladás vagy meningitis, vagy valamely nyilvánvaló kísérőbetegség mellett jelenik meg, akkor a klinikailag atípusosnak ítélandó.

2. lépés:

Az aHUS diagnózisának megerősítése. Atípusos HUS gyanúja esetén, még az esetlegesen szükséges szupportív terápia (vörösvértest, illetve ritkán thrombocytá transzfúzió), illetve a plazmaterápia megkezdése előtt, vérmintát kell venni részletes komplement diagnosztikai (klasszikus és alternatív út aktivitás, C3, C4, HF, IF, BF szint, MCP expressio, anti-HF antitest szűrés és komplementgenetika) és ADAMTS13 (enzimaktivitás, inhibitor és genetika) és kobalamin anyagcsere vizsgálatok céljára [17]. A nagyobb laboratóriumokban gyakran elérhető C3 és C4 vizsgálatok normál értéke a komplement defektus lehetőségét nem zárja ki, ezért a vérmintát speciális laboratóriumba (pl. Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Kutatólaboratórium [133] [134] kell küldeni, vagy a laboratórium utasítása szerint a szállításig le kell fagyasztani (lásd [194]).

Az eredmény megvárására természetesen általában nincs mód, a terápia 24 órán belül elkezdendő és a későbbiekben az eredménytől függően módosítandó (intenzifikálás, felfüggesztés, kiegészítés, lásd alább). Az aHUS diagnózisa akkor is kimondható, ha komplex vizsgálatokkal sem bizonyítható az alternatív út szabályozásának zavara, vagy a hypocomplementaemia. Ugyanakkor az aHUS esetek döntő többségében a pozitív lelet megerősíti a diagnózist és alkalmas a terápia vezetésére, hatásosságának nyomon követésére (legfőképpen pl. az anti-HF autoantitest pozitív betegek esetében).

Amennyiben a beteg klinikai állapota megengedi a vesebiopsziát, a szövettani mintában észlelhető típusos elváltozások mind a diagnózist egyértelműsítik, mind prognosztikai értékűek a vesefolyamat/veseelégtelenség kimenetelének megítélésében.

3. lépés:

A differenciál diagnosztika eredményeinek és a kezdeti terápiára adott klinikai válasz jeleinek kritikus értékelése. A HUS megjelenését követő 2-4 nap során, ha nem igazolható verotoxin-pozitivitás, ADAMTS13-hiány, a kobalamin anyagcsere zavara, vagy HUS szövődményt indokoló alapbetegség (lásd 3. ábra és 11. táblázat), az aHUS diagnózisa kimondható. Atípusos HUS esetén a kezdeti (szupportív, infekció kontroll, plazmakezelés) terápiára adott klinikai válasz (thrombocytaszám emelkedés, haemolysis mértéke, vesekárosodás súlyossága, az oligo-anuria oldódása, a vesefunkció javulása, egyéb szervi károsodások jelei) sok esetben részleges, lassú ütemű, vagy teljesen elmarad.

4. lépés:

A genetikai vizsgálatok indokoltsága és eredményei aHUS-ban. Genetikai vizsgálatok (*CFH*, *CFI*, *CD46*, *CFB*, *C3*, *THBD2*, *CFHR1-5*, *DGKE*, *PLG* gének DNS szekvencia-analízis a ritka és gyakori variációk azonosítására, valamint kópia-szám meghatározás) elvégzése indokolt minden új aHUS beteg esetében, már az első betegségegizód során. Úgyszintén indokolt a részletes genetikai vizsgálat HUS relapszus esetén (igazolt vagy gyanított), HUS aszinkron családi halmozódása esetén (szűrővizsgálat céljából és későbbi betegségrizikó megítélésére egészséges családtagokban), valamint ha az aHUS a terhesség alatt vagy után lép fel, valamint transzplantációt követően jelentkező *de novo* HUS esetén. Korábbi HUS miatt tartós vesekárosodást elszenvedett beteg újabb vesetranszplantációja csak részletes genetikai kivizsgálást követően engedhető meg. A fenti genetikai vizsgálatok elvégzése aHUS betegekben a következő tényezők miatt indokolt: a betegség komplement-mediált formájának igazolása (a betegek kb. 50-60%-ában lehetséges); a prognózis és relapszus rizikó felbecslése; genetikai tanácsadás, családszűrés lehetősége; szükség esetén transzplantációs protokoll tervezése (lásd alább); hatásos és biztonságos terápiás protokollok kiválasztásának lehetősége, döntés a szükséges terápia időtartamáról.

A fenti genetikai vizsgálatok eredményeinek értékelésekor fokozott körültekintés szükséges. Csak olyan mutációk minősíthetők nagy biztonsággal kóroki hatásúnak aHUS esetén, amelyeket korábban már leírtak aHUS betegekben (egészségesekben azonban nem), és káros funkcionális hatásuk igazolt. Úgyszintén okozati hatásúnak tekintendő az a mutáció, amelyet ugyan nem írtak le sem betegekben sem egészségesekben, azonban kísérletesen igazolható a variáció káros hatása a komplementregulációra. Minden egyéb esetben gondos *in silico*, kísérletes- és családi

analízis stb. szükséges az adott variáció funkcionális relevanciájának és kóroki jellegének megítéléséhez. Ugyancsak körütekintően kell értékelni a közönséges aHUS rizikó polimorfizmusok és haplotípusok lehetséges szerepét is.

Az atípusos HUS terápiája [12, 15, 135]

A HUS diagnosztikus és terápiás algoritmusát a **2. ábrán** szemléltetjük.

Mivel felnőttkorban a szekunder HUS/TTP esetek előfordulása a gyermekkorinál sokkal gyakoribb (tumor, autoimmun megbetegedések, terhesség, malignus hypertonia, és egyéb provokáló tényezők lehetősége miatt), ezért a kóroki háttér feltárása és a végleges diagnózis felállítása általában hosszadalmasabb.

Ajánlás48

Atípusos HUS gyanúja esetén a gyermek beteget haladéktalanul a HUS kezelésében jártas olyan gyermeknefrológiai központba kell áthelyezni, ahol gyermekdialysis és gyermek-intenzív osztályos ellátás is rendelkezésre áll [14]. (1D)

Ajánlás49

Atípusos HUS gyanúja esetén a felnőtt beteget haladéktalanul a TTP-HUS kezelésében jártas olyan kórházba kell áthelyezni, ahol dialysis, 24 órás apheresis szolgálat, intenzív osztályos, nefrológiai és hematológiai ellátás lehetősége egyaránt rendelkezésre áll. (1D)

Ajánlás50

Az aHUS klinikai diagnózisa esetén gyermekeknél első vonalú komplementgátló kezelést kezelést kell alkalmazni, és ezt 24-48 órán belül kell elkezdni [12, 14, 15, 18].(1B)

Ajánlás51

Komplementgátló kezelés hiányában a gyermekkorú aHUS betegek plazmacsere kezelésének megkezdése 24 órán belül javasolt (9. táblázat) [29]. (1B)

9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)[29]	
–	Plamacsere indítása 24 órán belül, <u>kivéve</u> :
	más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja esetén
	kisgyermeknél a vénabiztosítás technikai nehézségei esetén
	enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen
–	Szubsztitúció: FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated
–	Volumen: 1,5 plazmavolumen (60-75 ml/kg/alkalom)
–	Gyakoriság:
	naponta 1x 5 napig
	hetente 5x 2 hétig
	hetente 3x 2 hétig
	a terápiás hatás kiértékelése a kezelés 33. napján
–	Végpont:
	plazmacserével nem kezelhető alternatív diagnózis beigazolódása
	plazmacsere elhagyását igénylő súlyos komplikáció
	haematológiai remisszió*
* A plazmacsere folytatásához a kóreredet tisztázása is szükséges	

Ajánlás52

Felnőtt betegeknél aHUS klinikai diagnózisa esetén első vonalú kezelésként plazmacsere javasolt a TTP plazmacsere protokoll szerint (6. táblázat). A kezelés végpontját azonban egyénre szabottan kell meghatározni [15, 17, 30, 136]. (1B)

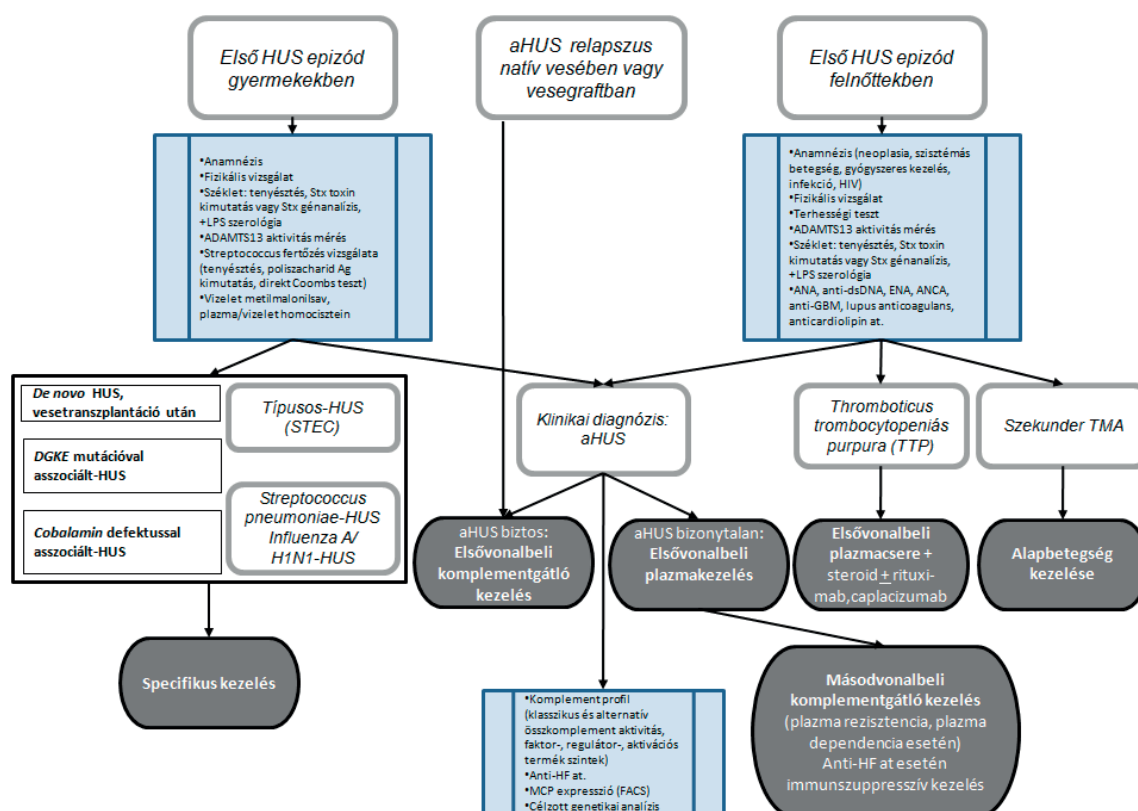
Ajánlás53

Felnőtt aHUS betegeknél is komplementgátló kezelésre kell váltani, ha 5 plazmacserét követően sincs legalább 25%-os javulás a szérum kreatinin szintben, függetlenül a hematológiai tünetek és paraméterek változásától, ha a szekunder okok nagy valószínűséggel kizárhatók [15]. (1B)

Ajánlás54

Az aHUS relapszusa, vagy vesegraftban kialakuló aHUS esetén felnőtt betegnél is első vonalú komplementgátló kezelés javasolt [15]. (1B)

3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmus és a lehetséges terápiás módok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]-ös számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre.

**Plazmaterápia**

Az European Pediatric Study Group for HUS gyermekekre vonatkozó, standardizált, 2009-es plazmacsere ajánlását a 9. táblázat tartalmazza [29]. A TTP plazmacsere protokolljához képest nagyobb volumenű, de fokozatosan csökkenő frekvenciájú kezelést javasol. Felnőtteknél a TTP-nél leírt naponkénti plazmacsere protokoll továbbra is használható [17]. Tisztán faktorhiányt eredményező mutációk esetében, a plazmacsere helyett a plazma transzfúzió (10-20 ml/kg, heti 2-3-szor) is hatásos lehet, ha a beteg a folyadékterhelést jól viseli. Kóros fehérjét eredményező mutációkban, különösen a funkcionyeréses formákban, a kóros fehérje eltávolítása is szükséges, ezért ezekben az esetekben mindenképpen a plazmacsere választandó. A thrombomodulin mutációk esetén plazmaterápiára a betegek 80%-a reagált [119]. MCP mutáció fennállása esetén a klinikai kép súlyossága szerint kell dönteni a plazmaterápiáról [119], amelyről DGKE mutációkban lényeges eredmény nem várható.

Az European Pediatric Study Group for HUS irányelv által javasolt, nagy volumenű plazmacsere protokollal szerzett tapasztalatok azt mutatták, hogy az intenzív plazmacsere hatása szuboptimális: a kezelés 33. napján a gyermekek 17%-a még mindig dialízisre szorult, 11%-nál nem alakult ki hematológiai remisszió, és 31%-uknál valamilyen centrális kanül szövődmény lépett fel [18]. Ezért a legutolsó Nemzetközi Consensus gyermekek számára már első

vonulú komplementgátló kezelést javasol, amelyet 24-48 órán belül meg kell kezdeni és plazmacsere csak ennek hiányában jön szóba [12].

A French Study Group for aHUS/C3G munkacsoport javaslata alapján felnőttknél is komplementgátló kezelésre kell áttérni, ha 5 plazmacserét követően a szérum kreatinin szint kevesebb, mint 25%-kal csökken, függetlenül a haematológiai paraméterek alakulásától [15]. Ez az időtartam általában elegendő az ADAMTS13-hiány, verotoxin, autoimmun mechanizmus, tumor, gyógyszerhatás, infekciók kizárására. Megerősítheti a diagnózist a szövettani vizsgálat is, ha a vesebiopszia az aktuális thrombocytaszám és haemostasis paraméterek mellett biztonsággal elvégezhető. Igazolt aHUS relapszus, vagy vesegraftban kialakuló aHUS esetén felnőttknél is az első vonalú komplementgátló kezelés választandó, plazmacsere csak ennek megkezdéséig jön szóba.

Amennyiben nem áll rendelkezésre komplementgátló terápia, a plazmacserét a komplett remisszióig vagy az elérhető maximális javulásig, de legalább 1 hónapig folytatni kell. Kivétel, ha időközben kiderül, hogy a folyamat plazma-refrakter, vagy más specifikus terápiát igényel, vagy a kezelés folytatását megakadályozó mellékhatás jelentkezik [29]. A maximális javulás elérését követően a kezelések óvatos ritkítása mellett fenntartó terápiára lehet áttérni, ennek mikéntjét (plazma infúzió vagy plazmacsere), dózisát, gyakoriságát és időtartamát egyénileg kell meghatározni [19]. Komplementgátló gyógyszer hiányában, végstádiumú veseelégtelenség esetén, plazmacserére nem reagáló, súlyos, befolyásolhatatlan aktív thromboticus microangiopathia és/vagy malignus hypertonia esetén kétoldali nephrectomia is szóba jöhet [13, 17].

Célzott komplementgátló kezelés

Ajánlás55

A komplementgátló kezelés tervezett alkalmazása előtt legalább 2 héttel a betegeket a meningococcus szemben vakcinálni kell (A, C, Y, W135 szerocsoport elleni konjugált vakcinával és B szerocsoport elleni konjugált vakcinával). Két héten belül indított kezelésnél antibiotikum profilaxist (metilpenicillin vagy makrolid) kell alkalmazni. A 18 év alatti betegeket *meningococcus* és *Haemophilus influenzae* ellen is oltani kell [12, 14, 137]. (1A)

Ajánlás56

Komplementgátló kezelés előtt a betegeket betegtájékoztató füzetrel és betegbiztonsági kártyával kell ellátni. Részletesen fel kell világosítani őket arról, hogy az oltás nem nyújt teljes körű védelmet (lásd csatolt tájékoztató) *Meningococcus* fertőzéssel szemben. Ha láz kíséretében fejfájás és/vagy tarkómerevség jelentkezik vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek *meningococcus* fertőzést jelezhetnek [12, 137]. (1A)

Ajánlás57

A komplementgátló terápia megkezdése előtt felnőtt betegek esetében vesebiopszia végezhető a diagnózis pontosítása és a prognózis megítélése céljából, ha a haematológiai paraméterek és az egyéb körülmények ennek biztonságos kivitelezését lehetővé teszik [14]. (1D)

Ajánlás58

Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés esetén a komplementgátló terápia megkezdésének vagy folytatásának indikációját a vese szövettani leletének birtokában javasolt eldönteni [12]. (1C)

Ajánlás59

Súlyos extrarenalis tünetek kezeléséhez a komplementgátló terápia akkor is javasolható, ha a veseelégtelenség nem reverzibilis [12]. (2C)

Ajánlás60

A komplementgátló kezelés elindításakor a 2. dózis előtt vett vérmintából a komplementgátlás ellenőrzése javasolt, szaklaboratóriumban (mintavételi útmutatót lásd [194]). A későbbiekben ugyancsak ellenőrzés javasolt, ha klinikailag gyanítható a hatékonyság hiánya vagy csökkenése [12]. (1C)

Ajánlás61

A komplementgátló kezelés hatástalanságának kimondásához legalább 3 hónapos eredménytelen kezelés szükséges [12]. (1C)

Ajánlás62

A komplementgátló kezelés felfüggesztéséről csak komplement genetikai vizsgálat eredmény birtokában lehet dönteni, ebben az esetben nagyon szoros obszerváció szükséges. Relapsus esetén (kontraindikáció hiányában) újra kell indítani a kezelést [12]. (1B)

Az eculizumabot [137] és a ravulizumabot is törzskönyvezték az aHUS kezelésére, és Magyarországon egyedi méltányossági kérelem alapján elérhető a betegeknek. Az eculizumab elérhetősége sürgősségi alkalmazás során jelentősen javult az elmúlt években. A ravulizumab [138, 139] szerkezetileg módosított eculizumab. A módosítás célja az endoszomális neonatális Fc receptorokhoz (FcRN) való kötődés javítása, ezáltal a felezési idő megnövelése volt. Mindkét készítmény humanizált IgG2/4 kappa monoklonális antitest, mely a C5 komplement fehérjéhez nagy affinitással kötődve megakadályozza annak hasítását és így a C5b-9 komplex (membrane attack complex) kialakulását. Ezáltal leállítja komplement terminális út aktiválódását anélkül, hogy az alternatív út aktivációját a C3 szintjén érdemben befolyásolná. Egyik készítmény sem gátolja a komplement aktivációt a C3 szintjén, amely nélkülözhetetlen a mikroorganizmusok opszonizációjához, az antigén prezentációhoz és az immunkomplexek kiürüléséhez. A két szer klinikai hatékonysága és mellékhatás spektruma hasonló, a különbség az adagolásban rejlik: míg az eculizumab esetében a fenntartó kezelést 2 hetente, addig a ravulizumab esetében ezt elegendő 8 hetente végezni. A ritkább adagolás melletti stabilabb vérszint kedvezőbb terápiás feltételeket teremt [140].

A nemzetközi ajánlások [12, 15], valamint az eculizumab és a ravulizumab alkalmazási előírása [137] szerint a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel a betegeket a meningococcus szemben vakcinálni kell (A, C, Y, W135 szerocsoport elleni konjugált vakcinával és B szerocsoport elleni konjugált vakcinával). Két héten belül indított kezelésnél antibiotikum profilaxist (penicillin V vagy makrolid) kell alkalmazni. Egyes országokban ez a kezelés teljes időtartama alatt és a befejezése után még további 60 napig kötelező. Amennyiben az oltás nem kivitelezhető legalább két héttel a komplementgátló kezelés kezdete előtt, akkor megfontolandó, hogy az antibiotikus profilaxist a komplementgátló kezelés végéig kell alkalmazni. A betegeket betegtájékoztató füzetrel és betegbiztonsági kártyával kell ellátni, és részletesen fel kell világosítani arról, hogy az oltás nem nyújt 100%-os védelmet. Amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség, vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek *meningococcus* fertőzésre utalhatnak. A 18 év alatti betegeket *Haemophilus influenzae* és *pneumococcus* ellen is oltani kell.

Fontos, hogy a vakcinálás fokozhatja a komplement aktivációt, ezért a beteg szoros megfigyelést igényel.

Az eculizumab alkalmazása terhesség alatt az eddigi adatok alapján biztonságos, az újszülött komplementrendszerére nincs hatással [141], bár újabban olyan adatokat is közöltek, amelyek szerint kimutatható az újszülött vérében [142]. A ravulizumabról nincs még adat terhességben. Az eculizumab egyéni mérlegelés és fokozott ellenőrzés mellett adható terhesség alatt, ha az indikáció egyértelmű.

Az eculizumab alkalmazása infúzióban, kezdetben hetente 1 alkalommal 4 héten át, majd 2 hetente történik fix dózissal [137]. Több tanulmány szerint az eculizumab vérszint, a komplement aktivációs és a haemolysis biomarkerek ellenőrzése mellett az adagolási időintervallum a betegek jelentős részénél biztonsággal megnyújtható [143, 144]. A nagyobb testsúly és a férfi nem csökkentette a gyógyszer eliminációs felezési idejét és növelte az intervallum extensio lehetőségét. A terápia perszonalizálása jelentős költségmegtakarítást és a betegek részére jobb életminőséget eredményezett [143].

A ravulizumab esetében az első telítő dózist követően 2 hét múlva térünk át a 8 hetente alkalmazandó fenntartó kezelésre. A ravulizumab esetében már testsúlyhoz illesztett dózist kell adni [138]. A komplementgátlás kialakulását szakközpontban ellenőriztetni kell a 2. adag beadása előtt és minden olyan esetben, amikor klinikai gyanú van a hatás csökkenésére vagy megszűnésére. Ha a gátlás nem teljes, ennek oka tisztázandó. A háttérben komplement aktiváló állapotok (infekciók, terhesség, műtéti beavatkozás, trauma, ischaemia–reperfusio), masszív proteinuria vagy fehérjevesztő állapot (pl. aktív IBD), helytelen dózis és – nagyon ritkán – genetikai rezisztencia (rezisztens C5 variáns ázsiai és japán betegeknél) [12] is meghúzódnak. A kezelés elindítását követően a plazma terápia általában elhagyható, de ha ez mégsem lehetséges, akkor az adagolást a gyógyszerkönyvi előirat szerint módosítani kell. Hatása aHUS-ban azonos komplement mutációval járó és mutáció nélküli esetekben. Extrarenalis tünetek esetén a veseelégtelenség reverzibilitásától függetlenül indokolt az alkalmazása [12]. Korán (HUS megjelenését követő < 28 nap) indított kezelés esetén nagyobb a veseműködés helyreállításának valószínűsége [15, 145]. Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés után a vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról [12]. A kezelést az eculizumab

esetében elméletileg élethosszig kell folytatni, kivéve, ha a szer hatástalannak bizonyul. Ennek kimondásához legalább 3 hónapos kezelés szükséges [146]. A ravulizumab esetében a kezelést legalább 6 hónapig javasolt alkalmazni, ezt követően a további kezelés személyre szabottan történhet [138]. Az enormis kezelési költségek, a potenciális szövődmények lehetősége, valamint a rendszeres infúziós kezelés okozta kellemetlenség elkerülése céljából eredményes próbálkozások folynak a szer adásának felfüggesztésével a stabil remisszió elérése után gyermekek és felnőttek esetében egyaránt [147]. Egy friss, prospektív multicentrikus tanulmány szerint a relapsus a komplement genetikai eltérést nem hordozó betegeknél 5% alatti, míg a komplement génvariáns hordozóknál ez 50% volt. A visszaesés rizikóját növelte továbbá a női nem, illetve a kezelés felfüggesztésekor észlelt magasabb sC5b-9 érték. A kezelés újraindításával a vesefunkció relapsust megelőző szintje 11/13 esetben volt elérhető [148]. A retrospektív vizsgálatokban mind a visszaesés gyakorisága, mind a genetikai eltérések jelentősége változó [135, 149].

A kérdés még nem dőlt el véglegesen, de a rendelkezésre álló adatok inkább az elhagyhatóság biztonsága mellett szólnak [148]. A komplementgátló kezelés felfüggesztése esetén nagyon szoros obszerváció szükséges (proteinuria otthoni ellenőrzése vizelet stix-szel heti 2-szer, vérnyomásmérés, petechiák ellenőrzése) [147, 150] és a reaktiváció első jelére folytatni kell a kezelést. H faktor, funkcionyeréses C3 és B faktor, *CFH:CFHR1* génátrendeződés, valamint kombinált mutációs esetekben és alacsony reziduális GFR mellett azonban a kockázat még így is tetemes. A komplementgátló kezelés elhagyásáról a genetikai és egyéb predisponáló tényezők együttes, gondos értékelése alapján lehet csak dönteni [151]. Izolált, heterozygota MCP mutációk talaján kialakuló aHUS-ban tartós eculizumab kezelés nem tűnik indokoltnak a relapszus kivédése céljából [152].

DGKE mutáció talaján kialakuló aHUS esetén az eculizumab kezeléstől nem várható eredmény, ezért ilyen kórformában komplementgátló kezelés nem indokolt, vagy ha az már folyamatban van, akkor a kezelés leállítandó [153].

Fejlesztés alatt álló komplementgátló szerek

Az irányelv írásának idején további komplementgátló szerekkel is ígéretes klinikai vizsgálatok folynak. Ezek vizsgálata, Európai engedélyezése és hazai forgalomba hozatala jelenleg is tart vagy a közeljövőben várható. A következő években várhatóan bevezetésre kerülő komplementgátló gyógyszerekkel kapcsolatos eddigi ismeretek összefoglalása:

Crovalimab [154]

A crovalimab (RO7112689 vagy SKY59) egy új anti-C5 monoklonális antitest alapú gyógyszer, amelynek úgy alakították ki az izoelektromos pontját, a neonatális Fc-receptorhoz való kötődését és a pH-függő affinitását, hogy a hatékony C5 lebontás mellett az antitest recirkulál a keringésbe az endothel sejtekből. A technológiának köszönhetően a crovalimab hosszú félélettartóval rendelkezik, a C5-höz a béta láncon kötődik, a kötés nem érzékeny a C5 c.2654G →A polimorfizmusra. A crovalimab hatása a C5 szintjének csökkentése által a terminális reakcióút aktivációjának fékezése és a membránkárosító komplex kialakulásának gátlása. Jelenleg a crovalimab a paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria kezelésére engedélyezett, 2021-ben két klinikai vizsgálat is folyamatban van serdülő és felnőtt aHUS betegeknél a crovalimab hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatára (NCT04958265 és NCT04861259).

Pegcetacoplan [155]

A pegcetacoplan egy PEGylált 15 tagú C3-kötő peptid, amely a komplementgátlók egy eddig gyógyszerként nem használt csoportjába tartozik. A csoport tagjait a compstatin komplement inhibitor szerkezeti analógjaiként fejlesztették, a C3 molekulához (annak C3b részéhez) történő kötődés után megakadályozza az enzimátikus hasítást, vagyis az aktív C3- és C5-konvertáz enzimek kialakulását. A gyógyszer szubkután adagolható, és gátló hatása mind a C3-konvertáz szintjén (alternatív-, letkin- és klasszikus utak), mind a C5-konvertáz szintjén (terminális út) érvényesül. Az első forgalombahozatali engedély 2021-ben PNH indikációban megszületett, és számos további komplement mediált betegségben folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, köztük transzplantáció-asszociált trombotikus mikroangiopátiában is (EudraCT Number: 2021-003157-27).

Iptacopan [156]

Az iptacopan (LNP023) az első szájon át szedhető, reverzibilis hatású kismolekula típusú proteáz inhibitor, amely képes az alternatív út C3-konvertáz enzimkomplex szerin-proteáz működésű tagját, a B-faktort gátolni. A gátló hatás eredményeként az alternatív út C3 konvertáz komplex (C3bBb*) működése csökken, fékeződik az amplifikációs hurok, azonban a klasszikus/lektin út C3 konvertáz (C4b2a) nem gátlódik. Jelenleg PNH-ban és több, komplement mediált betegségben indulnak/zajlanak klinikai vizsgálatok, köztük felnőttkori aHUS-ban is (EudraCT Number: 2020-005186-13).

Az autoimmun aHUS kezelése**Ajánlás63**

Az aHUS autoimmun kórformájában az elsődleges kezelés a plazmacsere és az immunszuppresszív terápia. (1B)

Ajánlás64

Az aHUS autoimmun kórformájában életveszélyes extrarenális tünetek esetén, az immunszuppresszív kezelés mellett komplementgátló kezelés is adható első vonalú kezelésként [12]. (1C)

A hagyományos kezelés intenzív plazmacseréből és immunszuppresszív (indukció: szteroid, ciklofoszfamid vagy rituximab, fenntartó kezelés: szteroid, mikofenolát-mofetil vagy azatioprin) kezelésből áll. A kezelést úgy kell végezni, hogy az antitest titer lehetőleg 1000 AU/ml alá csökkenjen. A 8000 AU/ml feletti kiindulási antitest titer kedvezőtlen prognózist sejtet [157]. Súlyos extrarenális tünetek esetén (azonnali hatása miatt) az első vonalú komplementgátló + immunszuppresszív kezelés lehet az optimális választás [158].

Szupportív terápia**Ajánlás65**

Vörösvértest-transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt. (1D)

Ajánlás66

Az indikáció felállítása során az anaemia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén. (1A)

Ajánlás67

Renális anaemia esetén a transzfúziós igény csökkentésére eritropoetin adása javasolt [159]. (1B)

Ajánlás68

Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést [13, 19]. (1A)

Ajánlás69

A haemolysis időszakában folsavpótlás szükséges [1]. (1C)

Ajánlás70

A betegeket ajánlott influenza A és SARS-CoV-2 ellen vakcinálni [15, 19]. (1C)

Ajánlás71

Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell. A beteget részletesen tájékoztatni kell (lásd csatolt „TTP-HUS betegtájékoztató”) a kórkép természetéről, a relapszus rizikójáról, tüneteiről, a terhesség veszélyeiről, és az ezekkel kapcsolatos teendőkről. (1D)

ATTP szupportív terápiájánál leírtakon kívül különös gondot kell fordítani az elektrolit-, sav-bázis-, és folyadékegyensúly rendezésére, valamint a hypertonia kezelésére. Renális anaemiában eritropoetin adása javasolt a vörösvérsejt transzfúziós igény csökkentésére. Tekintettel arra, hogy az influenza az egyik leggyakoribb trigger, a betegek influenza A elleni védőoltása javasolt [15, 19].

Vesetranszplantáció indikációja aHUS betegeknél [17]**Ajánlás72**

Atípusos HUS miatti veseátültetés a genetikai háttér tisztázása nélkül nem végezhető [12, 14, 17]. (1B)

Ajánlás73

A vesetranszplantációnál a relapszus rizikóját és a kivédéséhez szükséges profilaktikus terápiát a komplement genetikai vizsgálat és a kórkép biológiai viselkedése alapján kell meghatározni [12]. (1B)

Ajánlás74

Vesetranszplantációt követő relapszus esetén első vonalú komplementgátló kezelés szükséges, mert a plazmacsere a vese szempontjából az irodalmi adatok és a hazai tapasztalat alapján is hatástalan [12, 160]. (1B)

Ajánlás75

Vesetranszplantációhoz profilaktikus kezelésként nagy rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés, közepes rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés vagy plazmacsere javasolható [15]. (1C)

Végállapotú veseelégtelenség esetén az atípusos HUS alapdiagnózis hosszú ideig a vesetranszplantáció ellenjavallatát képezte, döntően a kifejezetten rossz graft túlélési adatok miatt. Atípusos HUS-ban végzett vesetranszplantáció esetén, történeti adatok szerint, a graftvesztés legfőbb oka az alapbetegség visszatérése volt [160]. Ez kialakulhat közvetlenül az átültetést követően is, az idézett tanulmányban jellemzően 6 hónappal a transzplantációt követően lépett fel, és a betegek ~60-90%-át érintette a különböző esetsorozat leírások adatai szerint [161, 162]. Az aHUS transzplantációt követő visszatérését előre jelző, legfontosabb predikciós tényezőnek az igazolt komplement mutáció bizonyult. A genetikai eltérések jellemzőinek (érintett gén, mutáció típusa, mutáció funkcionális hatása) összegzése során megállapították, hogy mely variációk állnak kapcsolatban alacsony, közepes vagy magas rekurrencia rizikó-fokozódással [15]. A francia munkacsoport ajánlásának megfelelően, a recidiva közepes vagy magas kockázata esetén profilaktikus terápia szükséges a peritranszplantációs időszakban, melynek módja jelenleg a plazmacsere vagy célzott komplementgátló kezelés lehet (10. táblázat).

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [12, 121]	
Rekurrencia rizikója	Profilaxis módja
Nagy – HF és funkciónyeréses mutációk: BF, C3 – Kombinált mutációk, kivéve MCP kombinációk – Korábbi graft vesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől	Komplementgátló kezelés
Közepes – Izolált IF mutáció – Kombinált MCP mutáció – Ismeretlen funkcionális hatású mutáció	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere
Alacsony – DGKE mutáció – Izolált MCP mutáció – Nincs kimutatható mutáció – Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

A francia munkacsoport 2019-ben új adatokkal is validálta a fenti ajánlás gyakorlati hasznát [121]. Igazolható volt, hogy aHUS betegek transzplantációja lehetséges, a komplementgátló kezelés javítja a graft túlélést, és a genetikai eltérések alapján választott terápia valóban javította a kimenetelt. Az új eredmények és a magyarországi betegek korábbi kezelése során szerzett tapasztalatok (az összes, jelenleg transzplantációra váró beteg korábban a vese szempontjából plazma rezisztensnek bizonyult) és korábbi irodalmi adatok (poszt-transzplantációs időszakban betegség rekurrencia esetén a graftvesztés plazmacserével nem volt kivédhető [160]) alapján, a profilaktikus komplementgátló kezelés közepes és magas rekurrencia rizikó esetén (lásd 10. táblázat) indokolt. Amennyiben komplementgátló kezelés nem érhető el, egyéni mérlegelés alapján profilaktikus plazmaterápia alkalmazása is megengedhető.

A peritranszplantációs plazmakezelést a transzplantáció előtt 12–24 órával kell megkezdeni, és a transzplantáció után legalább 24–48 órán át folytatni. Ritkítása és elhagyása a komplementprofil és ADAMTS13 aktivitás értékeinek függvényében tervezhető. Javasolt szubsztitúció a peritranszplantációs időszakban: 100% FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated. Újabb eredmények a preemptív plazmakezelés hasznosságát támasztották alá, ugyanis igazolható volt, hogy még a magas genetikai rizikó alcsoportban is javítható a graft túlélés preemptív plazmaterápiával [163].

A profilaktikus peritranszplantációs ecilizumab kezelés időtartamát a francia munkacsoport tapasztalataira alapozva (a graftban visszatérő aHUS alapbetegség kockázati aránya a poszt-transzplantációs 15–20. hónapok között lényegesen lecsökken [160]), minimum 12-18 hónapos kezelés indokolt. Ha a komplementgátló kezelés ecilizumabbal történik,

az alkalmazási előírás útmutatása és a francia munkacsoport [164] cikkében leírt protokoll követése szükséges, amennyiben a 0. napon és az 1. napon a beteg teljes dózisban kap eculizumabot (a műtéti stressz és a graft hideg ischaemiás károsodása miatti komplementaktiváció elleni fokozott védelem céljából), majd a 7. napon, azt követően pedig kéthetente kell eculizumabot adni (minimum 12-18 hónapon át). A kezelés időtartamát a mutáció típusa [165], a kórtörténet és a családi anamnézis, a poszt-transzplantációs időszak komplement profil eredményei és ADAMTS13 aktivitása függvényében kell megtervezni [166]. A kezelés felfüggesztése abban az esetben lehetséges, ha a beteg teljes (hematológiai és renális) remisszióban van, a TMA inaktivitása laboratóriumi mérésekkel (pl. haptoglobin, komplement profil, ADAMTS13) igazolható, és a terápia felfüggesztését követően kialakuló esetleges relapszus kezelésére az eculizumab folyamatosan rendelkezésre áll.

Transzplantációt követően kialakuló HUS epizód aHUS-nak ítélandó, és első vonalú kezelésére célzott komplementgátló terápia (pl. eculizumab) szükséges (lásd 3. ábra).

Az aHUS talaján kialakult dialízisfüggő veseelégtelenség esetén, vesetranszplantáció csak a betegség genetikai hátterének, molekuláris etiológiájának feltárása után tervezhető.

Vesetranszplantáció élő, nem rokon donorral jó kimeneti eredményekkel kivitelezhető aHUS-ban, eddig meg nem erősített eredmények szerint komplementgátló terápia profilaktikus alkalmazása nélkül is [167].

Élő, rokon donor esetén (a donor és a graft védelme miatt is) csak akkor engedhető meg transzplantáció aHUS-ban, ha azonosítható patogén, vagy valószínűleg patogén mutáció a komplement génekben, és a donor egyetlen rizikó variációt sem hordoz a betegben azonosított rizikó variációk közül [168].

Amennyiben ismert genetikai predispozíció mellett aHUS relapszus történik transzplantációt követően, indokolt a komplementgátló kezelés folytatása és tartós alkalmazása, míg vesetranszplantációt követő, graftban kialakuló, *de novo* aHUS kezelése komplementgátló szerrel csak a remisszió eléréséig szükséges, amennyiben genetikai rizikófaktor nem igazolható [169].

Kombinált máj- és veseátültetés a HUS-ban

Mivel a komplementregulátor fehérjéket a máj termeli, jelenleg az egyetlen kuratív terápia a kombinált máj- és veseátültetés [170], azonban potenciális szövődményei miatt az eculizumab kezelés korszakában egyre inkább háttérbe szorult.

TTP ÉS ATÍPUSOS HUS A TERHESSÉG ALATT

A terhesség alatt és a postpartum időszakban a TTP és az aHUS nehezen különböztethető meg egymástól, valamint a súlyos pre-eclampsziától és HELLP szindrómától [171, 172]. Ezen kórképek pontos elkülönítése a terhesség alatt és után a tünetek és eltérések (hypertonia, glomeruláris károsodás, veseelégtelenség, emelkedett LDH, trombocitopenia) átfedése miatt gyakran nagyon nehéz, különösen a folyamat kezdetén. A tünetek időbelisége és változása, az alap- vagy kísérőbetegségek/ triggerek/ szövődmények jelenléte, a (plazma) kezelés előtti laboratóriumi eltérések és a valószínűség szerinti becslés mind szerepet játszanak a pontos etiológia és kórforma tisztázásában.

Ajánlás76

Peripartum atípusos HUS/TTP gyanú esetén a beteget haladéktalanul olyan HUS/TTP kezelésében jártas központba kell áthelyezni, ahol terciér szülészeti és intenzív osztályos ellátás is rendelkezésre áll [171]. (1D)

Ajánlás77

Peripartum HUS/TTP gyanú esetén a kivizsgálást és a terápiás döntéseket a nemzetközi munkacsoport ajánlása szerint kell elvégezni [171]. (1C)

A gyakorlatban a TTP és az aHUS felismerésére is használható három gyakorlati szabályszerűség [172]: Mikroangiopátiás jelek és szülés után tartós, mélyülő trombocitopénia TTP-re gyanús; szülés után emelkedő szérumszintű kreatinin aHUS-ra gyanús; szülés után mind a trombocitopénia, mind a kreatinin javul: PE/HELLP szindrómára gyanús.

TTP

Az összes TTP-s epizód kb. 5%-a jelentkezik a terhesség ideje alatt. Ezek 46%-a a 30. terhességi hét után, vagy postpartum, 54%-a a 30. hét előtt (20–29. hét: 38%; a 20. hét előtt: 15%) kezdődik [173].

A terhesség alatti első TTP epizódok kb. 2/3-ában az ADAMTS13 enzim genetikai hibája (late-onset-USS, incidencia: 1:200.000 terhesség) nyilvánul meg, leggyakrabban a 3. trimeszterben. Korábban nem ismert beteg terhessége során kezelés nélkül a magzati túlélés mindössze 58%, ez korábban diagnosztizált beteg terhessége során a terhesség kialakulásától kezdve megfelelő gondozással, és a 8–10. héten indított rendszeres plazmaterápiával (10 ml/kg FFP

kéthetente, majd a 20. héttől hetente + aspirin a 12. hét után) 100%-ra emelhető. A plazmaterápiát úgy kell személyre szabni, hogy a terhes thrombocytaszáma mindvégig a normál tartományban maradjon. A szülés optimális ideje a 36–38. terhességi hét. A betegeket ezt követően is ellenőrizni kell, mivel 20%-uk a továbbiakban is rendszeres plazmapótlásra szorul [173].

Az inhibitoros kórforma jelentkezése leginkább a 2. trimeszterre vagy a postpartum időszakra jellemző. A magzati túlélés 65%. A magzatelhalás mindkét TTP típusban 2. trimeszterben a leggyakoribb, ezért a placentában kialakuló microthrombosisok tehetők felelőssé. A terhesség elején kóros ADAMTS13 aktivitás a relapszus valószínűségét növeli [173], azonban a normális aktivitás sem garantálja a relapszusmentes terhességet. Ismert inhibitoros TTP-s beteg esetében, az ADAMTS13 aktivitás sorozatos ellenőrzése (havonta) javasolt a terhesség alatt. 20% alá csökkenő aktivitás esetén profilaktikus plazmaterápia ($\pm$ szteroid, + 100 mg acetilszalicilsav a 12. hét után) javasolt. A kezelést úgy kell végezni, hogy a beteg thrombocytaszáma a normál tartományban maradjon.

A TTP klinikai relapszusa esetén naponkénti plazmacsere (+ szteroid, acetilszalicilsav a 12. hét után, ha a thrombocytaszám > 50 G/l) végzendő (6. táblázat), a remisszióig.

Saját (Dél-pesti Centrumkórház) tapasztalataink alapján, a szülés a mikroangiopátiás folyamatot aktiválhatja, még akkor is, ha teljes remissziót értünk el a terhesség alatti kezeléssel. Erre számítani kell, és a beteget a szülést követő időszakban legalább 6 hétig szorosan kell obszerválni, különösen, ha kóros az ADAMTS13 aktivitása. A laborleletek folyamatos romlása esetén a terápiát újra kell indítani a TTP-nél leírtak szerint.

Atípusos HUS

Az újonnan kialakuló aHUS epizódok kb. 20%-a a terhesség alatt vagy közvetlenül utána jelentkezik. A terhesség asszociált aHUS (becsült incidenciája: 1:25.000 terhesség) 79%-a a postpartum időszakban kezdődik (a szülés utáni 3. naptól a 6. hónapig), de komplement aktiváló tényezők (pl. infekció) hatására hamarabb jelentkezhet (akár az 1. trimeszterben) [174]. Francia adatok [174] alapján, a rizikó a 2. terhesség során a legnagyobb (közel 30%) – ennek oka nem ismert. A terhesség alatt jelentkező aHUS esetek 86%-ában valamilyen komplement mutáció (HF: 48%, IF: 9%, C3: 9%, MCP: 5%, > 1 mutáció: 14%, nincs mutáció: 14%) és 57%-uknál homozygota aHUS rizikó halotípus (MCP_{ggaac}: 22%, CFH3: 45%) igazolható. Rendkívül rosszindulatú forma, amely megfelelő kezelés nélkül 1 hónapon belül az esetek 62%-ában, hosszú távon 76%-ban irreverzibilis veseelégtelenséget okoz. Ezzel szemben, a thrombocytopenia a betegek 40%-ánál enyhe (> 100 G/l) [174]. Terápiaként azonnali plazmacsere és haladátkalanul komplementgátló kezelésre történő váltás szükséges (amikor a PE/HELLP és a TTP kizárásra került).

HELLP szindróma

A HELLP syndrome (**h**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelet count) az összes terhesség kb. 0,2-0,9%-ában és a súlyos eclampsia 10-20%-ában fordul elő. Incidenciája kb. 1:1000 terhesség. Kezdeté az esetek 70%-ában antepartum (28–36. hét), 30%-ban postpartum, a szülést követő 48 órán belül. Ez utóbbi az esetek 80%-ában nem jár megelőző (pre)eclampsiaival. Gyakoribb a fehér bőrű, többször szült, 25 év feletti nőknél [175]. Jelenleg a TMA önálló alcsoportját képezi (2. ábra) – endothel dysfunctio, melynek patológiai alapját a placenta kóros fejlődése képezi. Újabban a kóros komplement regulációval is kapcsolatba hozták [176, 177]. A komplement szabályozási zavara már önmagában is másfél-kétszeresére növeli a magzati halálozás és az eclampsia rizikóját [174]. A terhesség alatt a TTP-től elkülönítendő, az ADAMTS13 deficiencia, és a 3. trimeszterben a 22 feletti LDH/SGOT [178] arány is TTP mellett szól. A terhesség alatt a HELLP syndrome egyetlen igazoltan hatásos gyógymódja a terhesség befejezése, és a placenta eltávolítása. Szülés után a thrombocytaszám 23-29 óra múlva éri el a mélypontját, majd 6-11 nap alatt normalizálódik. A postpartum kórformában a plazmacsere hatásos lehet [179]. Nem kielégítően javuló esetekben az aHUS irányában is ki kell terjeszteni a vizsgálatokat.

SZEKUNDER TTP-HUS KÓRFORMÁK

Leggyakoribb kiváltó okait a 11. táblázatban foglaltuk össze. Közös jellemzőjük, hogy endothelkárosodás áll a háttérben, azonban ennek pontos molekuláris mechanizmusa még nem, vagy nem kellően tisztázott. Az atípusos HUS hátterében álló patogén komplement eltérések ebben a kórformában nem tűnnek dominánsnak [180]. A klinikai kép gyakrabban HUS, de TTP is lehet. Előfordul tünetzegény megjelenés is, ahol a csekély hematológiai tünetek mellett a progresszív veseelégtelenség dominál. Az irodalomban szekunder TTP-HUS/HUS-TTP/TMA vagy HUS-like/TTP-like név is használatos. A kimenetel a kiváltó októl függ, annak kezelése alapvető és a kezelhetősége általában a kimenetelt meghatározza. Az ADAMTS13 aktivitás a legtöbb kórképben normális, vagy csak mérsékelten csökkent. Ritkán azonban kialakulhat súlyos aktivitás hiány, konzumpció is. Egyes formákban ADAMTS13 inhibitor (pl. ticlopidin, interferon, terhesség, SLE, antifoszfolipid szindróma, lymphoma, HIV infekció stb.) is előfordulhat. Ennek tisztázása

a kezelés szempontjából perdöntő. Az elégtelen ADAMTS13 aktivitással és inhibitorral járó esetekben az alapbetegség kezelése mellett plazmacsere és immunszuppresszív kezelés is indokolt, ezeket a TTP-nél leírtak szerint kell végezni. Kielégítő ADAMTS13 aktivitás esetén plazmacsere általában nem jön szóba, egyes esetekben viszont az ecilizumab hatásos lehet (pl. mitomicin [181], gemcitabin- [182] asszociált HUS). Súlyosan csökkent, de nem elégtelen aktivitás esetén, a plazma transzfúzió hatásosságára vonatkozóan nincs megbízható adat. Egyes eredmények szerint rövid időtartamú komplementgátló kezelés (4-12 hét) alkalmazása kedvező eredményeket mutatott olyan szekunder HUS/TTP-s betegeknél, akiknek az alapbetegség kezelése nem eredményezte a vesefunkció javulását [183-185], a kérdés azonban ma még ellentmondásos [186, 187]. A tumor-asszociált kórformákban a trombocyt-VWF interakciót befolyásoló szerektől jelentős előrelépés várható a jövőben.

Az elmúlt időben jelentős előrelépés történt a **malignus hipertónia** (szisztolés vérnyomás ≥ 180 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 120 Hgmm (szabályos mérés alapján), együtt szervkárosodás jeleivel, mint pl. renális, cardiális, neurológiai vagy szemészeti szövődmények [188]) és a TMA kapcsolatának elemzésében, különösen a komplementgátló kezelés helyét illetően. Igazolódott, hogy a malignus hipertónia kifejezetten gyakori aHUS betegek körében, jelenléte rossz prognosztikai faktor a vesekárosodás szempontjából, ha nincs jelen patogén genetikai variáció a komplement géneiben, ugyanakkor a komplementgátló kezelés hatékonysága a malignus hipertónia jelenlététől függetlenül igazolható volt [189]. Egy másik tanulmányban aHUS és más betegség talaján kialakult 55 és 110 beteget vizsgáltak spanyol kutatók, akik arra jutottak, hogy az aHUS betegekben a plazmaferézisnél kedvezőbb kimenetel volt tapasztalható komplementgátló kezelést követően, amely hatás független volt a hipertónia mértékétől [190]. Azt is megállapították, hogy az egyéb okból kialakuló malignus hipertóniás betegeknél igen ritka a TMA, mint szövődmény. Mindezek alapján indokolt malignus hipertónia esetén rendszeresen monitorozni a TMA aktivitási markereket (lásd 2. táblázat), és amennyiben megfelelő vérnyomáskontroll mellett nem érhető el a TMA teljes oldódása, az aHUS lehetősége miatt plazmaferézis vagy komplementgátló kezelés végzése indokolt.

Ajánlás78

A hipertóniás krízis differenciál diagnosztikája során az aHUS-ra, mint etiológiai tényezőre és terápiás célpontra is gondolni kell. (1C)

Ajánlás79

Amennyiben a hipertóniás krízis során mikroangiopátiás jelek és akut vesekárosodás igazolható, nefrológus bevonása szükséges a további kivizsgálás és kezelési terv kialakításához. (1D)

Ajánlás80

Amennyiben a hipertóniás krízis során mikroangiopátiás jelek és akut vesekárosodás igazolható, és a folyamat reverzibilitása várható (pl. veseszövetten vagy szemfenéki vizsgálattal), akkor indokolt komplementgátló kezelés indítása. A kezelés hosszát egyénileg szükséges elbírálni (pl. genetikai háttér igazolhatósága, a javulás mértéke az antihypertenzív kezelésre stb.) a maximális klinikai válasz eléréséig szükséges folytatni, javasolt ideje minimum 2 hónap. (1C)

11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [1, 11-14, 28-30, 191, 192]

– Gyógyszeres kezelések:

– Kinin

– KininTienopiridinek: tiklopidin, klopido-grel

– KininKalcineurin inhibitorok: ciklosporin, takrolimusz

– KininmTOR gátlók: szilolimus, everolimusz

– KininKemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.

– KininAngiogenezis gátlók: bevacizumab

– KininTirozin-kináz gátlók: szunitinib

– KininEgyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon, stb.

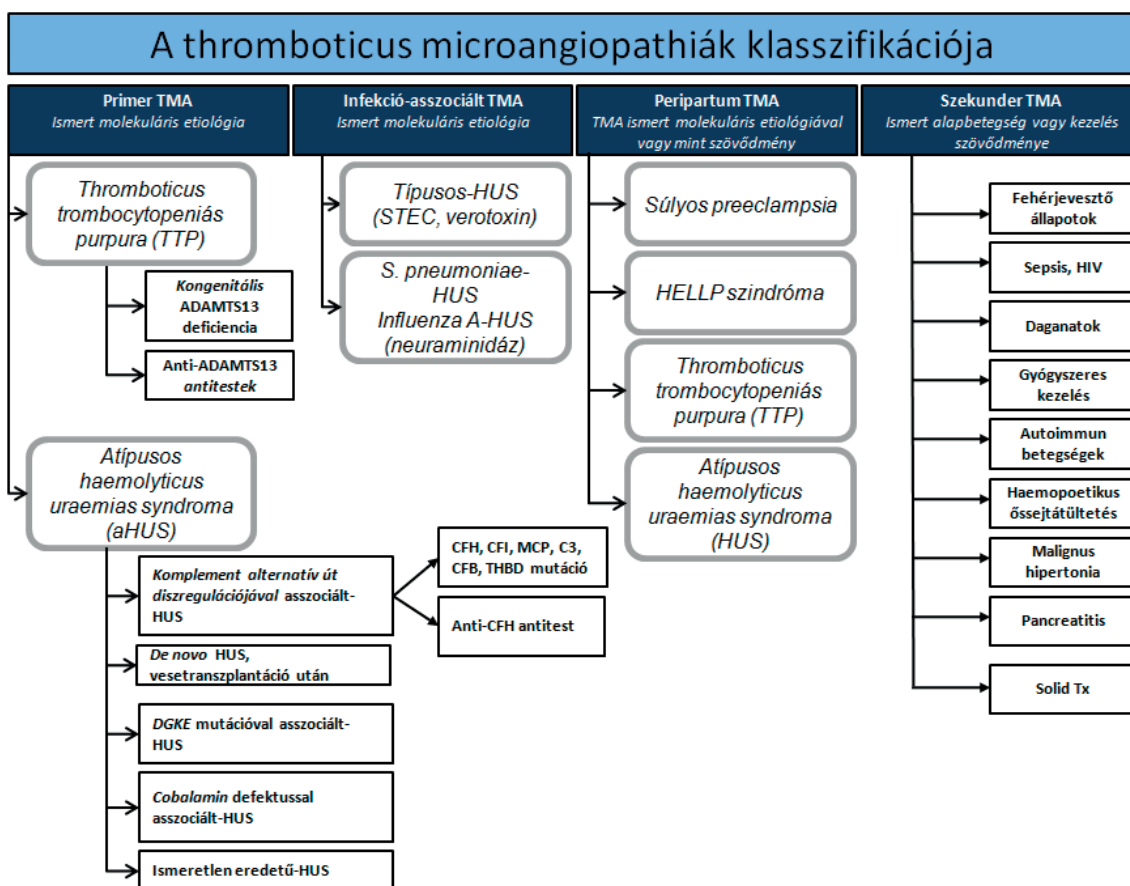
– Malignus hypertonia (gyakran tünete-szegény IgA-nephropathia talaján)

– Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák

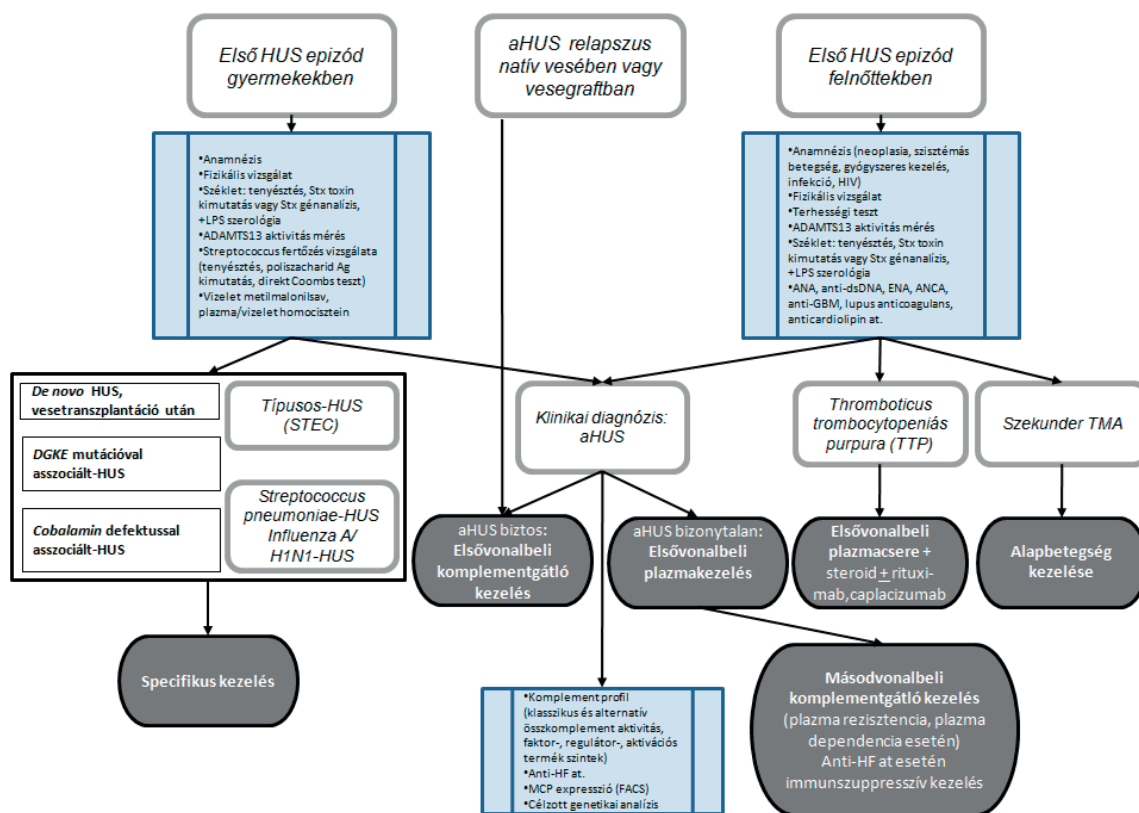
– Infekciók:
– Kininvírusinfekciók (pl. HIV, CMV stb.)
– Kininsepsis: baktérium, gomba
– Allogén őssejtátültetés: graft-versus-host betegség; solid organ transzplantáció
– Autoimmun kórképek:
– KininSLE,
– Kininantifoszfolid syndroma
– KininSSC renális krízis
– Műtétek (pl. motoros szívűtét); fehérjevesztő állapotok (pl. hasmenés); pancreatitis
– Extracorporalis membrane oxygenator kezelés
– Adeno-associated virus 9 alapú génterápia (pl. onasemnogene abeparvovec)

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12]

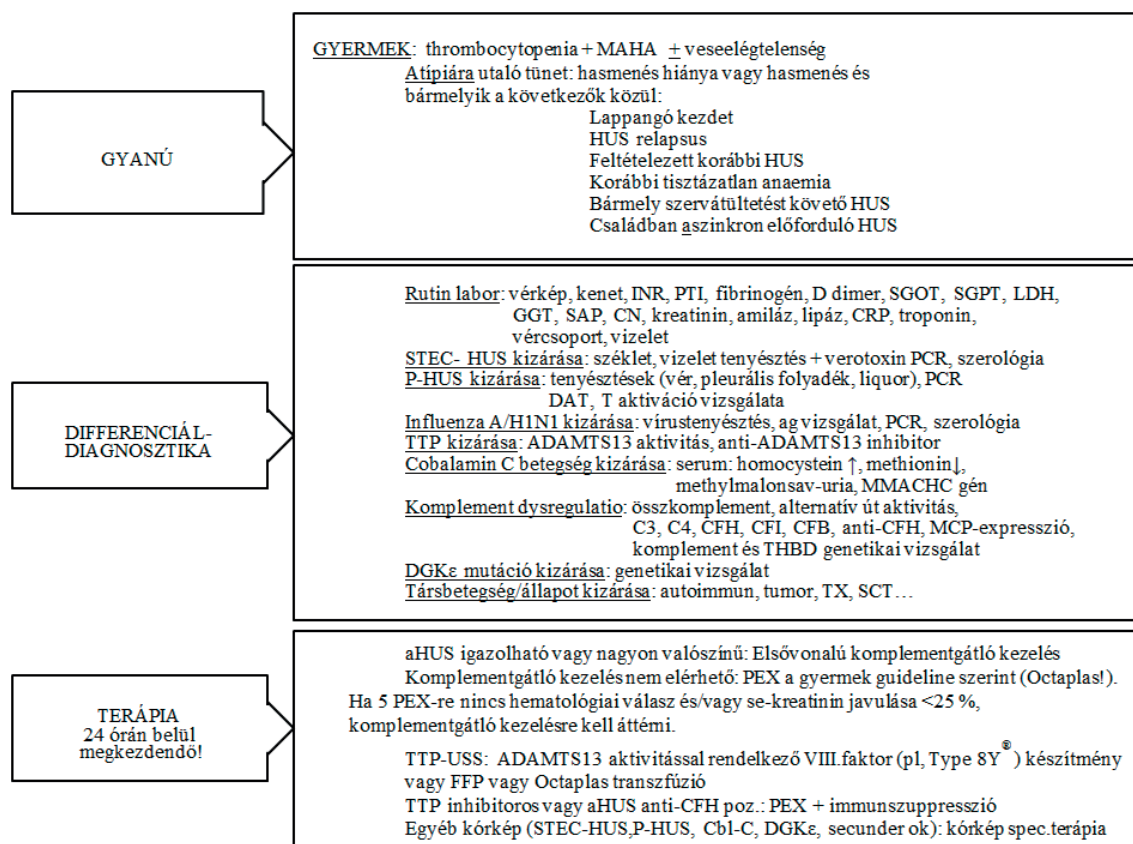


3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]-ös számú referencia alapján, módosításokkal.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében.

Gyanú	FELNŐTT: thrombocytopenia + MAHA ± veseelégtelenség
Vizsgálatok	- Vizsgálat elvégzése: vérvkép, kenet, INR, PTI, fibrinogén, D dimer, SGOT, SGPT, LDH, GGT, SAP, CN, kreatinin, amiláz, lipáz, CRP, troponin, vércsoport, vizelet - Minta levétele és tárolása: ACA, LA, RF, dsDNA, ENA, ANCA, anti-GBM, B12, homocystein, hepatitis ABC+HIV szerológia, ADAMTS13, komplement, FACS (MCP) - Társbetegség/állapot kizárása (nem feltétlenül azonnal kell elvégezni): szív echo, koponya, hasi és mellkas CT, széklet, vizelet tenyésztés+verotoxin, terhességi teszt
Transzfúzió	- FFP rendelése - Választott vér rendelés - THR transzfúzió kontraindikált, kivéve: életveszélyes vérzés
Plazmacsere	6 órán belül elkezdése 60 ml/kg dózisban (FFP tartalom >50 %) - Naponkénti kezelés
Gyógyszer	- Azonnal methyprednisolon (1 g/nap x3 vagy 1 mg/kg/nap), ha: - ADAMTS13 <10% (vagy thr<30 G/l és kreatinin<200 µmol/l) - Folsav, PPI, LMWH, ASA (Thr>50 G/l) ± hepatitis ellen oltás
Terápia módosítás	- Rituximab off label engedély kérése, ha ADAMTS13<10%, és - Nincs terápiás válasz, extrém súlyos állapot, exacerbatio, relapsus - Caplacizumab kezelés indítása esetén - Komplementgátló kezeléshez engedély kérés ha ADAMTS13>10% - A vesefunkció nem javul (kreat ↓ <25%, min 5 PEX után) és - aHUS igazolható (vese szövettan, komplement profil+genetika), - Secunder ok kizárható
Terápia vége	- Kezelés folytatása CR-ig (thr >150 G/l min 2 egymást követő nap, LDH normális) - ISU fokozatos leépítése - Komplementgátló kezelés folytatása vese CR-ig vagy maximális javulásig

5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

- Az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazása és a TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek akut ellátása csak az adott terápia végzésére akkreditált egészségügyi szolgáltatónál végezhető, ahol az adott betegség ellátásával kapcsolatban kellő tapasztalat áll rendelkezésre.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

- TTP esetén javasolt, hogy a kezelés irányítását TTP-ben jártas hematológus, míg gyermekkori aHUS esetén a HUS ellátásában tapasztalt nefrológus, felnőtt aHUS beteg ellátása során a kórképben jártas hematológus és/vagy nefrológus vezesse.
- A korábban TTP-ben vagy HUS-ban szenvedő betegek gondozása és az esetleges terápiamódosítás megítélése szakorvosi feladat.
- A TMA betegek ellátása és gondozása harmadlagos centrumokban javasolt.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

- Az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazása és a TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek akut ellátása csak az adott terápia végzésére akkreditált egészségügyi szolgáltatónál végezhető, ahol az adott betegség ellátásával kapcsolatban kellő tapasztalat áll rendelkezésre.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

- A TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek ellátása és gondozása során (a pontos diagnózis, klasszifikáció és etiológia ismeretében) folyamatos beteg-tájékoztató, prognózis és kockázatelemzés szükséges, ez szakorvosi feladat, szükség esetén szintén multidiszciplináris team bevonásával. A tájékoztatás során a beteg szociális és kulturális körülményeit, egyéni elvárásait a lehetőségek szerint maximális mértékben szem előtt kell tartani.

1.4. Egyéb feltételek

- Diagnosztikai centrumok nevesítése
- Folyamatos ellátást nyújtó aferezis centrumok nevesítése
- Mobil aferezist nyújtó szolgáltatók nevesítése (lélegeztetett és/vagy nem szállítható beteg átmeneti ellátásához)
- Akut dialízis centrumok nevesítése
- A diagnosztikai vizsgálatok, a specifikus immunszuppresszív és komplementgátló terápiák és a hemoszuppressziós kezelések finanszírozási algoritmusai

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

1. TTP-HUS betegtájékoztató
2. Alexion - aHUS beteg, illetve szülői információs füzet.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése
2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok
3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok
4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek
5. táblázat: A PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27]
6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben
7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád
8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek
9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)
10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis
11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le.

2.4. Algoritmusok

1. ábra. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban
2. ábra. A thromboticus microangiopathiák felosztása
3. ábra. A HUS diagnosztikus algoritmus és a lehetséges terápiás módok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15] as számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre
4. ábra. Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében
5. ábra. Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében.

2.5. Egyéb dokumentum

Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS incidencia adatainak változása
- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS betegek morbiditásának (ismert szövődmények kialakulása [pl. stroke], tartós szervkárosodás [pl. vesepótló kezelés] vagy munkaképesség megváltozása) és mortalitásának alakulása.
- aHUS betegek vesetranszplantációjának alakulása, a vesegraftok átlagos túlélési idejének változása.
- A peripartum trombotikus mikroangiopátia incidencia adatok változása, illetve hány kivizsgálás történt ilyen irányban évente
- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS relapszusok adatainak változása
- iTTP és aHUS diagnózisokra hány célzott, biológiai terápiás gyógyszer kérelem történt, mennyi volt az engedélyezési idő.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálati folyamata a lejárát előtt 6 hónappal kezdődik. A társszerző tagozatok vezetői által kijelölt szakértők és a fejlesztő munkacsoport közösen értékeli a szakirodalom új eredményeit és a hazai ellátási rendszerben bekövetkezett változásokat. Az ellenőrzés egyebek mellett (nem kizárva további pontokat) a következő szempontokra terjed majd ki:

- A TTP és a HUS patogenezisével, tüneteivel, diagnosztikájával, klasszifikációjával, szövődményeivel, terápiájával kapcsolatos szakirodalom áttekintése, értékelése
- A TTP és a HUS ellátásával kapcsolatban publikált újabb nemzetközi irányelvek áttekintése, értékelése
- Speciális kérdések áttekintése: TTP és HUS ellátása terhesség időszaka körül, vesetranszplantáció kérdése HUS-ban
- A specifikus kezelési eljárásokkal (plazmaterápia, célzott immunszuppresszív vagy komplementgátló kezelés, további célzott terápiás eljárások TTP és HUS kezelésére) kapcsolatos változások és azok hazai elérhetőségének áttekintése, értékelése.

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztő munkacsoport rendkívüli felülvizsgálatot kezdeményezhet, amennyiben a szakirodalomban az egészségügyi szakmai irányelvvel kapcsolatos lényeges új tény, evidencia vagy adat kerül publikálásra, illetve, ha a hazai ellátókörnyezetben az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazásával kapcsolatos lényegi változás következik be.

IX. IRODALOM

- [1.] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in H. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology*. 2012; 158: 323-35. 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
- [2.] Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lammle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017; 15: 312-22. 10.1111/jth.13571.
- [3.] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2486-95. 10.1111/jth.15006.
- [4.] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2496-502. 10.1111/jth.15010.
- [5.] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2503-12. 10.1111/jth.15009.
- [6.] Hughes M, Prescott C, Elliott N, Adler AI. NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *The Lancet Haematology*. 2021; 8: e14-e5. 10.1016/S2352-3026(20)30406-3.
- [7.] Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, Isbel NM, de Malmarche T, Durkan A, Hissaria P, Blombery P, Barbour TD. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23: 507-17. 10.1111/nep.13234.
- [8.] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017; 106: 3-15. 10.1007/s12185-017-2264-7.
- [9.] Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, Amer H, Hogan WJ, Marshall AL, Sethi S, Tran CL, Chen D, Pruthi RK, Ashrani AA, Fervenza FC, Cramer CH, 2nd, Rodriguez V, Wolanskyj AP, Thome SD, Hook CC. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clinic proceedings*. 2016; 91: 1189-211. 10.1016/j.mayocp.2016.05.015.
- [10.] Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas MR, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP,

- Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021; 137: 1855-61. 10.1182/blood.2020009150.
- [11.] Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014; 29: 148-67. 10.1002/jca.21302.
- [12.] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V, International HUS. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 15-39. 10.1007/s00467-015-3076-8.
- [13.] Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013; 2: 56-76. 10.5527/wjn.v2.i3.56.
- [14.] Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodriguez de Cordoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013; 33: 27-45. 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.
- [15.] Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature reviews Nephrology*. 2012; 8: 643-57. 10.1038/nrneph.2012.214.
- [16.] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 687-96. 10.1007/s00467-008-0964-1.
- [17.] Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British journal of haematology*. 2010; 148: 37-47. 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
- [18.] Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1967-78. 10.1007/s00467-014-2817-4.
- [19.] Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60. 10.1186/1750-1172-6-60.
- [20.] Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1980; 6: 350-5. 10.1055/s-2007-1005108.
- [21.] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert review of hematology*. 2019; 12: 383-95. 10.1080/17474086.2019.1611423.
- [22.] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1578-84. 10.1056/NEJM199811263392202.
- [23.] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1585-94. 10.1056/NEJM199811263392203.
- [24.] Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion*. 2009; 49: 206-13. 10.1111/j.1537-2995.2008.01978.x.
- [25.] Chen X, Cheng X, Zhang S, Wu D. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 772. 10.3389/fneur.2019.00772.
- [26.] Sonneveld MA, de Maat MP, Portegies ML, Kavousi M, Hofman A, Turecek PL, Rottensteiner H, Scheiflinger F, Koudstaal PJ, Ikram MA, Leebeek FW. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015; 126: 2739-46. 10.1182/blood-2015-05-643338.
- [27.] Coppo P, Schwarzingner M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS one*. 2010; 5: e10208. 10.1371/journal.pone.0010208.
- [28.] Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *British journal of haematology*. 2014; 164: 759-66. 10.1111/bjh.12718.

- [29.] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB, European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 687-96. 10.1007/s00467-008-0964-1.
- [30.] Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2014; 123: 2478-84. 10.1182/blood-2013-11-516237.
- [31.] Perez-Rodriguez A, Loures E, Rodriguez-Trillo A, Costa-Pinto J, Garcia-Rivero A, Batlle-Lopez A, Batlle J, Lopez-Fernandez MF. Inherited ADAMTS13 deficiency (Upshaw-Schulman syndrome): a short review. *Thromb Res*. 2014; 134: 1171-5. 10.1016/j.thromres.2014.09.004.
- [32.] Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012; 119: 5888-97. 10.1182/blood-2012-02-408914.
- [33.] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, Thomas W, Gooding R, Biss T, Watson HG, Cooper N, Rayment R, Cranfield T, van Veen JJ, Hill QA, Davis S, Motwani J, Bhatnagar N, Priddee N, David M, Crowley MP, Alamelu J, Lyall H, Westwood JP, Thomas M, Scully M. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019; 133: 1644-51. 10.1182/blood-2018-11-884700.
- [34.] Rock G, Clark WF, Anderson D, Benny B, Sutton D, Leblond P, Sternbach M, Sontrop J, Members of the Canadian Apheresis G. ADAMTS-13 may not predict disease or outcome in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Thromb Res*. 2013; 131: 308-12. 10.1016/j.thromres.2013.01.024.
- [35.] George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*. 2015; 55: 11-3. 10.1111/trf.12885.
- [36.] Mannucci PM, Franchini M. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in the prognostic assessment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med*. 2012; 41: e157-62. 10.1016/j.lpm.2011.10.025.
- [37.] Peyvandi F, Rossio R, Ferrari B, Lotta LA, Pontiggia S, Ghiringhelli Borsa N, Pizzuti M, Donadelli R, Piras R, Cugno M, Noris M. Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016; 14: 340-5. 10.1111/jth.13210.
- [38.] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*. 2017; 4: e157-e64. 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
- [39.] Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2006; 135: 101-4. 10.1111/j.1365-2141.2006.06264.x.
- [40.] Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35: 551-3. 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.
- [41.] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *The New England journal of medicine*. 1991; 325: 393-7. 10.1056/NEJM199108083250604.
- [42.] Henon P. [Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study.]. *Presse Med*. 1991; 20: 1761-7.
- [43.] Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, Salvadori MI, Garg AX. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. *Kidney international Supplement*. 2009; S50-1. 10.1038/ki.2008.621.
- [44.] Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion*. 2008; 48: 349-57. 10.1111/j.1537-2995.2007.01530.x.
- [45.] Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, Ariceta G, Fischbach M, Klaus G, Holtta T, Bakaloglu SA, Zurowska A, Jankauskiene A, Vande Walle J, Schaefer B, Wright E, Connell R, Edefonti A. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 103-11. 10.1007/s00467-014-2907-3.
- [46.] Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2007; 93: 154-8. 10.1111/j.1423-0410.2007.00940.x.

- [47.] Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon L, Lopez-Plaza I, Rouault C, Crookston KP, Benjamin RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2006; 46: 1693-704. 10.1111/j.1537-2995.2006.00959.x.
- [48.] Arroyo, JL, Martínez E, Amunárriz C, Muñoz C, Romón I, Álvarez I, García JM: Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data. *Transfus. Apher. Sci.* 2020 Aug; 59(4): 102771. doi: 10.1016/j.transci.2020.102771
- [49.] Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 1998; 13: 133-41.
- [50.] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E, Italian TTPSG. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010; 89: 591-6. 10.1007/s00277-009-0877-5.
- [51.] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *The New England journal of medicine*. 1991; 325: 398-403. 10.1056/NEJM199108083250605.
- [52.] Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawat B, Intragumtornchai T. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006; 4: 1148-50. 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
- [53.] Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013; 11: 481-90. 10.1111/jth.12114.
- [54.] Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, Ohigashi H, Shiratori S, Naruse H, Teshima T. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2344-51. 10.4254/wjh.v7.i21.2344.
- [55.] Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 6716-24. 10.3748/wjg.v20.i22.6716.
- [56.] Rituximab, alkalmazási előírat.
- [57.] Reddy MS, Hofmann S, Shen YM, Nagalla S, Rambally S, Usmani A, Sarode R. Comparison of low fixed dose versus standard-dose rituximab to treat thrombotic thrombocytopenic purpura in the acute phase and preemptively during remission. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2020; 59: 102885. 10.1016/j.transci.2020.102885.
- [58.] Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, Hamdan A, Antun AG, Metjian A, Sadler JE. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood*. 2019; 134: 1106-9. 10.1182/blood.2019000795.
- [59.] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011; 118: 1746-53. 10.1182/blood-2011-03-341131.
- [60.] Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, Baudel JL, Peltier J, Mira JP, Pene F, Presne C, Saheb S, Deligny C, Rousseau A, Feger F, Veyradier A, Coppo P. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *American journal of hematology*. 2016; 91: 1246-51. 10.1002/ajh.24559.
- [61.] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, Schwarzwinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012; 40: 104-11. 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66.
- [62.] Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F, Mira JP, Galicier L, Guidet B, Baudel JL, Subra JF, Tanguy-Schmidt A, Pourrat J, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P, Thrombotic Microangiopathies Reference C.

- Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*. 2012; 52: 2436-44. 10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x.
- [63.] Abou-Ismaïl MY, Arafah Y, Fu P, Cao S, Schmaier AH, Nayak L. Outcomes of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) With Upfront Cyclophosphamide vs. Rituximab. *Frontiers in medicine*. 2020; 7: 588526. 10.3389/fmed.2020.588526.
- [64.] Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, Lammle B, Kremer Hovinga JA, Machin SJ, Scully M, Rock G, Gilbert JC, Yang S, Wu H, Jilma B, Knoebl P. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology*. 2012; 87: 430-2. 10.1002/ajh.23106.
- [65.] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, Pareyn I, Mottl H, Hou S, Lamprecht S, Van Rensburg WJ, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Inhibition of von Willebrand factor-platelet glycoprotein Ib interaction prevents and reverses symptoms of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in baboons. *Blood*. 2012; 120: 3611-4. 10.1182/blood-2012-04-421248.
- [66.] Holz JB. The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2012; 46: 343-6. 10.1016/j.transci.2012.03.027.
- [67.] Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 335-46. 10.1056/NEJMoa1806311.
- [68.] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*. 2016; 374: 511-22. 10.1056/NEJMoa1505533.
- [69.] Cablivi alkalmazási előirat.
- [70.] Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L, Muhlfield A, Schreiber A, Gaedeke J, Tolle M, Jabs WJ, Ozcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, Westhoff TH, Felten H, Hausberg M, Brand M, Gerth J, Bieringer M, Bommer M, Zschiedrich S, Schneider J, Elitok S, Gawlik A, Gackler A, Kribben A, Schwenger V, Schoenermarck U, Roeder M, Radermacher J, Bramstedt J, Morgner A, Herbst R, Harth A, Potthoff SA, von Auer C, Wendt R, Christ H, Brinkkoetter PT, Menne J. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood advances*. 2020; 4: 3093-101. 10.1182/bloodadvances.2020001987.
- [71.] Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, Buxhofer-Ausch V, Miesbach W. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 3061-6. 10.1111/jth.15045.
- [72.] Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, Tacconi F, Ascari E. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*. 1997; 82: 429-35.
- [73.] Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney international Supplement*. 2009; S20-4. 10.1038/ki.2008.613.
- [74.] Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, McKoy JM, Barnato SE, Winters JL, Cursio JF, Weiss I, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y, Zheng XL, Chen H, Chen F, Armstrong JM, Raisch DW, Bennett CL. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012; 38: 845-53. 10.1055/s-0032-1328894.
- [75.] Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, Lowenberg B, Brand A. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2005; 130: 768-76. 10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x.
- [76.] Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015; 125: 1470-6. 10.1182/blood-2014-10-605493.
- [77.] Otrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2015; 109: 168-72. 10.1111/vox.12274.

- [78.] Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014; 124: 204-10. 10.1182/blood-2014-01-550244.
- [79.] Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015; 125: 1526-31. 10.1182/blood-2014-10-559211.
- [80.] Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, Valsecchi C, Canciani MT, Fabris F, Zver S, Reti M, Mikovic D, Karimi M, Giuffrida G, Laurenti L, Mannucci PM. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*. 2008; 93: 232-9. 10.3324/haematol.11739.
- [81.] Sui J, Cao W, Halkidis K, Abdelgawwad MS, Kocher NK, Guillory B, Williams LA, Gangaraju R, Marques MB, Zheng XL. Longitudinal assessments of plasma ADAMTS13 biomarkers predict recurrence of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood advances*. 2019; 3: 4177-86. 10.1182/bloodadvances.2019000939.
- [82.] Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019; 134: 1037-45. 10.1182/blood.2019001056.
- [83.] Tsai HM. The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Minerva Med*. 2007; 98: 731-47.
- [84.] Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology*. 2015; 90: 709-14. 10.1002/ajh.24060.
- [85.] Scully M, Knobl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, Kremer Hovinga JA, Kajiwarra M, Fujimura Y, Maggiore C, Doralt J, Hibbard C, Martell L, Ewenstein B. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130: 2055-63. 10.1182/blood-2017-06-788026.
- [86.] Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, Plaimauer B, Scheiflinger F, Rottensteiner H, Vanhoorelbeke K. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015; 35: 2336-42. 10.1161/ATVBAHA.115.306014.
- [87.] Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, Grillberger L, Hasslacher M, Knobl P, Ehrlich H, Scheiflinger F. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011; 9: 936-44. 10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x.
- [88.] Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin SY, Kwaan HC, Zheng XL. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012; 119: 3836-43. 10.1182/blood-2011-12-399501.
- [89.] Prasannan N, Scully M. Novel antiplatelet strategies targeting VWF and GPIIb. *Platelets*. 2021; 32: 42-6. 10.1080/09537104.2020.1786038.
- 90 Ponce AT, Hong KL. A Mini-Review: Clinical Development and Potential of Aptamers for Thrombotic Events Treatment and Monitoring. *Biomedicines*. 2019; 7. 10.3390/biomedicines7030055.
- [91.] Li BX, Dai X, Xu XR, Adili R, Neves MAD, Lei X, Shen C, Zhu G, Wang Y, Zhou H, Hou Y, Ni T, Pasman Y, Yang Z, Qian F, Zhao Y, Gao Y, Liu J, Teng M, Marshall AH, Cerenzia EG, Li ML, Ni H. In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIIb/alpha. *Scientific reports*. 2021; 11: 11663. 10.1038/s41598-021-91165-8.
- [92.] Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, Vandenbulcke A, Plaimauer B, Lamprecht S, Deckmyn H, Lopez JA, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 129: 1030-8. 10.1182/blood-2016-09-738856.
- [93.] Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, Westwood JP, Scully M. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2016; 173: 779-85. 10.1111/bjh.13993.
- [94.] Westwood JP, Langley K, Heelas E, Machin SJ, Scully M. Complement and cytokine response in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *British journal of haematology*. 2014; 164: 858-66. 10.1111/bjh.12707.
- [95.] Turner NA, Moake J. Assembly and activation of alternative complement components on endothelial cell-anchored ultra-large von Willebrand factor links complement and hemostasis-thrombosis. *PLoS one*. 2013; 8: e59372. 10.1371/journal.pone.0059372.

- [96.] Reti M, Farkas P, Csuka D, Razso K, Schlammadinger A, Udvardy ML, Madach K, Domjan G, Bereczki C, Reusz GS, Szabo AJ, Prohaszka Z. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10: 791-8. 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x.
- [97.] Vigna E, Petrungaro A, Perri A, Terzi D, Recchia AG, Mendicino F, La Russa A, Bossio S, De Stefano L, Zinno F, Bonofiglio R, Morabito F, Gentile M. Efficacy of eculizumab in severe ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) refractory to standard therapies. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2018; 57: 247-9. 10.1016/j.transci.2018.03.005.
- [98.] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204-12. 10.1186/cc2872.
- [99.] Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins*. 2020; 12. 10.3390/toxins12020067.
- [100.] Rock G, Clark W, Sternbach M, Kolajova M, McLaine P. Haemolytic uraemic syndrome is an immune-mediated disease: role of anti-CD36 antibodies. *British journal of haematology*. 2005; 131: 247-52. 10.1111/j.1365-2141.2005.05761.x.
- [101.] Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nurnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R, Collaborators of the DS-HUSr. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; 27: 3807-15. 10.1093/ndt/gfs394.
- [102.] Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. *The Journal of infection*. 2019; 79: 75-94. 10.1016/j.jinf.2019.05.018.
- [103.] Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 923-31. 10.1086/322598.
- [104.] Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Munte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T, consortium E-H. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012; 345: e4565. 10.1136/bmj.e4565.
- [105.] Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 161-4. 10.1007/s00467-011-2067-7.
- [106.] Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Muller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, Konig J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 753-9. 10.1093/cid/cis531.
- [107.] Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, Allard L, Delmas Y, Contin-Bordes C, Brissaud O, Llanas B, Harambat J. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020; 35: 2147-53. 10.1093/ndt/gfz158.
- [108.] Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1585-91. 10.1007/s00467-019-04342-3.
- [109.] Meinel C, Sparta G, Dahse HM, Horhold F, Konig R, Westermann M, Coldewey SM, Cseresnyes Z, Figge MT, Hammerschmidt S, Skerka C, Zipfel PF. *Streptococcus pneumoniae* From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *The Journal of infectious diseases*. 2018; 217: 358-70. 10.1093/infdis/jix305.

- [110.] Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Muller D, Thumfart J. Complement activation in children with *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1311-5. 10.1007/s00467-021-04952-w.
- [111.] Szilagyi A, Kiss N, Bereczki C, Talosi G, Racz K, Turi S, Gyorke Z, Simon E, Horvath E, Kelen K, Reusz GS, Szabo AJ, Tulassay T, Prohaszka Z. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2013; 28: 2237-45. 10.1093/ndt/gft198.
- [112.] Petras ML, Dunbar NM, Filiano JJ, Braga MS, Chobanian MC, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Clin Apher.* 2012; 27: 212-4. 10.1002/jca.21208.
- [113.] Hopkins CK, Yuan S, Lu Q, Ziman A, Goldfinger D. A severe case of atypical hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection and T activation treated successfully with plasma exchange. *Transfusion.* 2008; 48: 2448-52. 10.1111/j.1537-2995.2008.01871.x.
- [114.] Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *The Journal of pediatrics.* 2007; 151: 140-4. 10.1016/j.jpeds.2007.03.055.
- [115.] Wang XL, Du Y, Zhao CG, Wu YB, Yang N, Pei L, Wang LJ, Wang QS. Streptococcal pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome treated by T-antibody-negative plasma exchange in children: Two case reports. *World journal of clinical cases.* 2021; 9: 8164-70. 10.12998/wjcc.v9.i27.8164.
- [116.] Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 2009-25. 10.1007/s00467-017-3783-4.
- [117.] Fakhouri F, Zuber J, Fremaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017; 390: 681-96. 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
- [118.] Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2013; 8: 554-62. 10.2215/CJN.04760512.
- [119.] Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010; 5: 1844-59. 10.2215/CJN.02210310.
- [120.] Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isabel N, Lommele A, Kupelian V, Gasteyer C, Greenbaum LA, Johnson S, Ogawa M, Licht C, Vande Walle J, Fremaux-Bacchi V, Global a HUSR. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney international.* 2018; 94: 408-18. 10.1016/j.kint.2018.02.029.
- [121.] Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, Couzi L, Jourde-Chiche N, Chatelet V, Gaisne R, Bertrand D, Bamoulid J, Louis M, Sberro Soussan R, Navarro D, Westeel PF, Frimat L, Colosio C, Thierry A, Rivalan J, Albano L, Arzouk N, Cornec-Le Gall E, Claisse G, Elias M, El Karoui K, Chauvet S, Coindre JP, Rerolle JP, Tricot L, Sayegh J, Garrouste C, Charasse C, Delmas Y, Massy Z, Hourmant M, Servais A, Loirat C, Fakhouri F, Pouteil-Noble C, Peraldi MN, Legendre C, Rondeau E, Le Quintrec M, Fremaux-Bacchi V. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2019; 30: 2449-63. 10.1681/ASN.2019040331.
- [122.] Demeulenaere M, Devreese K, Vanbelleghem H, De Zaeytjij J, Vande Walle J, Van Biesen W, Van Laecke S. Thrombomodulin and Endothelial Dysfunction: A Disease-Modifier Shared between Malignant Hypertension and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron.* 2018; 140: 63-73. 10.1159/000490201.
- [123.] Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2014; 25: 55-64. 10.1681/ASN.2013050453.
- [124.] Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, Jokiranta TS, Roumenina LT, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol.* 2015; 194: 5129-38. 10.4049/jimmunol.1402770.

- [125.] Beck BB, van Spronsen F, Diepstra A, Berger RM, Komhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 733-41. 10.1007/s00467-016-3399-0.
- [126.] Komhoff M, Roofthoof MT, Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NC, Berger RM. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics.* 2013; 132: e540-4. 10.1542/peds.2012-2581.
- [127.] Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, Fremaux-Bacchi V, Le Meur Y. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014; 63: 119-23. 10.1053/j.ajkd.2013.08.031.
- [128.] Tadakamalla AK, Talluri SK, Besur S. Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia. *N Am J Med Sci.* 2011; 3: 472-4. 10.4297/najms.2011.3472.
- [129.] Lemaire M, Fremaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013; 45: 531-6. 10.1038/ng.2590.
- [130.] Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, Bockmeyer C, Gajjar R, Meyers KE, Cheong HI, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Fremaux-Bacchi V, Bergmann C, Bereczki C, Miklaszewska M, Csuka D, Prohaszka Z, Killen P, Gipson P, Sampson MG, Lemaire M, Schaefer F. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase epsilon. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2017; 28: 3066-75. 10.1681/ASN.2017010031.
- [131.] Sanchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Justa Roldan ML, Pena A, Lopez Trascasa M, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2014; 9: 1611-9. 10.2215/CJN.01640214.
- [132.] Fakhouri F, Fremaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nature reviews Nephrology.* 2021; 17: 543-53. 10.1038/s41581-021-00424-4.
- [133.] Szarvas N, Szilagyi A, Csuka D, Takacs B, Rusai K, Muller T, Arbeiter K, Reti M, Haris A, Wagner L, Torok S, Kelen K, Szabo AJ, Reusz GS, Morgan BP, Prohaszka Z. Genetic analysis and functional characterization of novel mutations in a series of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular immunology.* 2016; 71: 10-22. 10.1016/j.molimm.2016.01.003.
- [134.] Prohaszka Z. A hemolitikus urémiás szindróma és a trombotikus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájuk aktuális kérdései. *Orvosi Hetilap.* 2008; 1251-61.
- [135.] Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar N. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 2261-77. 10.1007/s00467-018-4091-3.
- [136.] Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, Spasoff R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Canadian Apheresis Study Group. *Transfusion.* 1992; 32: 710-4.
- [137.] Eculizumab, alkalmazási előírat. 2021.
- [138.] Ravulizumab alkalmazási előírat. 2021.
- [139.] Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA, Study G. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney international.* 2021; 100: 225-37. 10.1016/j.kint.2020.10.046.
- [140.] Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs.* 2021; 81: 587-94. 10.1007/s40265-021-01481-6.
- [141.] Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology.* 2015; 220: 452-9. 10.1016/j.imbio.2014.11.003.
- [142.] Duineveld C, Wijnsma KL, Volokhina EB, van den Heuvel LPB, van de Kar N, Wetzels JFM. Placental passage of eculizumab and complement blockade in a newborn. *Kidney international.* 2019; 95: 996. 10.1016/j.kint.2019.01.012.

- [143.] Passot C, Sberro-Soussan R, Bertrand D, Caillard S, Schvartz B, Domenger C, Contin-Bordes C, Paintaud G, Halimi JM, Ternant D, Gatault P. Feasibility and safety of tailored dosing schedule for eculizumab based on therapeutic drug monitoring: Lessons from a prospective multicentric study. *British journal of clinical pharmacology*. 2021; 87: 2236-46. 10.1111/bcp.14627.
- [144.] Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R, Roeleveld N, van der Velden T, Goertz J, Sweep F, Bruggemann RJ, Wetzels J, van de Kar N, van den Heuvel L. Eculizumab Dosing Regimen in Atypical HUS: Possibilities for Individualized Treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017; 102: 671-8. 10.1002/cpt.686.
- [145.] Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *Journal of nephrology*. 2017; 30: 127-34. 10.1007/s40620-016-0288-3.
- [146.] Sevinc M, Basturk T, Sahutoglu T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Akgol C, Kara E, Brocklebank V, Goodship TH, Kavanagh D, Unsal A. Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9: 92. 10.1186/s13256-015-0575-y.
- [147.] Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingeri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014; 64: 633-7. 10.1053/j.ajkd.2014.01.434.
- [148.] Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, Pouteil-Noble C, Coindre JP, Le Quintrec M, Rondeau E, Boyer O, Provot F, Djeddi D, Hanf W, Delmas Y, Louillet F, Lahoche A, Favre G, Chatelet V, Launay EA, Presne C, Zaloszc A, Caillard S, Bally S, Raimbourg Q, Tricot L, Mousson C, Le Thuaut A, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021; 137: 2438-49. 10.1182/blood.202009280.
- [149.] Neto ME, de Moraes Soler L, Vasconcelos HVG, Nga HS, Bravin AM, Borges JCA, Goncalves RC, Von Krieger RB, Quinino RM, de Mello Santana VBB, de Holanda MI, Vaisbich MH, Naseri AP, Kirsztajn GM, Palma LMP, Andrade LGM. Eculizumab interruption in atypical hemolytic uremic syndrome due to shortage: analysis of a Brazilian cohort. *Journal of nephrology*. 2021; 34: 1373-80. 10.1007/s40620-020-00920-z.
- [150.] Brambilla M, Ardissino G, Paglialonga F, Testa S, Capone V, Montini G. Haemoglobinuria for the early identification of aHUS relapse: data from the ItalKid-HUS Network. *Journal of nephrology*. 2021. 10.1007/s40620-021-00965-8.
- [151.] Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017; 12: 50-9. 10.2215/CJN.06440616.
- [152.] Klambt V, Gimpel C, Bald M, Gerken C, Billing H, Loos S, Hansen M, Konig J, Vinke T, Montoya C, Lange-Sperandio B, Kirschstein M, Hennies I, Pohl M, Haffner K. Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 463-71. 10.1007/s00467-020-04714-0.
- [153.] Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, Chandar J, Milford DV, Craze J, Evans J, Finlay E, Freundlich M, Gale DP, Inward C, Mraz M, Jones C, Wong W, Marks SD, Connolly J, Corner BM, Smith-Jackson K, Walsh PR, Marchbank KJ, Harris CL, Wilson V, Wong EKS, Malina M, Johnson S, Sheerin NS, Kavanagh D. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney international*. 2020; 97: 1260-74. 10.1016/j.kint.2020.01.045.
- [154.] Roth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaal-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, Egyed M, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Ninomiya H, Schrezenmeier H, Sica S, Usuki K, Sicre de Fontbrune F, Soret J, Sostelly A, Higginson J, Dieckmann A, Gentile B, Anzués-Cabrera J, Shinomiya K, Jordan G, Biedzka-Sarek M, Klughammer B, Jahreis A, Bucher C, Peffault de Latour R. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020; 135: 912-20. 10.1182/blood.2019003399.
- [155.] Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. *Drugs*. 2021; 81: 1423-30. 10.1007/s40265-021-01560-8.
- [156.] Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, Alashkar F, Benajiba L, Marotta S, Rozenberg I, Milojevic J, End P, Nidamarthy PK, Junge G, Peffault de Latour R. Addition of iptacoplan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *The Lancet Haematology*. 2021; 8: e344-e54. 10.1016/S2352-3026(21)00028-4.
- [157.] Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmona M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A, Indian HUSR. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive

- treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney international*. 2014; 85: 1151-60. 10.1038/ki.2013.373.
- [158.] Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K, Adams B. Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2014; 133: e1764-8. 10.1542/peds.2013-1594.
- [159.] Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1061-4. 10.1007/s00467-008-1087-4.
- [160.] Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, Chatelet V, Mousson C, Mourad G, Bridoux F, Cassuto E, Loirat C, Rondeau E, Delahousse M, Fremeaux-Bacchi V. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013; 13: 663-75. 10.1111/ajt.12077.
- [161.] Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G, International Registry of R, Familial HT. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006; 1: 88-99. 10.2215/CJN.00050505.
- [162.] Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C, French Society of Pediatric N. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007; 18: 2392-400. 10.1681/ASN.2006080811.
- [163.] Aigner C, Bohmig GA, Eskandary F, Herkner H, Prohaszka Z, Csuka D, Kain R, Gaggl M, Sunder-Plassmann R, Muller-Sacherer T, Oszwald A, Fischer G, Schmidt A, Sunder-Plassmann G. Preemptive plasma therapy prevents atypical hemolytic uremic syndrome relapse in kidney transplant recipients. *European journal of internal medicine*. 2020; 73: 51-8. 10.1016/j.ejim.2019.11.007.
- [164.] Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noel LH, Hourmant M, Niaudet P, Fremeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C, French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12: 3337-54. 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x.
- [165.] Kant S, Bhalla A, Alasfar S, Alachkar N. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome- a single center experience. *BMC nephrology*. 2020; 21: 189. 10.1186/s12882-020-01847-0.
- [166.] Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommele A, Minetti EE, Provot F, Rondeau E, Sheerin NS, Wang J, Weekers LE, Greenbaum LA. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC nephrology*. 2019; 20: 125. 10.1186/s12882-019-1314-1.
- [167.] Duineveld C, Verhave JC, Berger SP, van de Kar N, Wetzels JFM. Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017; 70: 770-7. 10.1053/j.ajkd.2017.06.024.
- [168.] Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation reviews*. 2013; 27: 117-25. 10.1016/j.trre.2013.07.003.
- [169.] Portoles J, Huerta A, Arjona E, Gavela E, Aguera M, Jimenez C, Caverio T, Marrero D, Rodriguez de Cordoba S, Diekmann F, Matrix I. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clinical kidney journal*. 2021; 14: 1173-80. 10.1093/ckj/sfaa096.
- [170.] Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, Consensus Study G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009; 20: 940-9. 10.1681/ASN.2008080906.
- [171.] Fakhouri F, Scully M, Provot F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, Pene F, Quezada S, Hertig A, Kissling S, O'Brien P, Delmas Y, Alberio L, Winer N, Veyradier A, Cataland S, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Remuzzi G, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020; 136: 2103-17. 10.1182/blood.202005221.

- [172.] George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015; 2015: 644-8. 10.1182/asheducation-2015.1.644.
- [173.] Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, P OB, collaborators of the UKTTPR. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014; 124: 211-9. 10.1182/blood-2014-02-553131.
- [174.] Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010; 21: 859-67. 10.1681/ASN.2009070706.
- [175.] Satpathy Hemant K SC, Donald Frey. Hellp syndrome. *J Obstet Gynecol India*. 2009; 59:1: 30-40.
- [176.] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Durrbach A, Grunfeld JP, Knebelmann B, Fremeaux-Bacchi V. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood*. 2008; 112: 4542-5. 10.1182/blood-2008-03-144691.
- [177.] Vaught AJ, Gavrilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert SM, York S, Brodsky RA. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016. 10.1016/j.exphem.2016.01.005.
- [178.] Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, Martin JN, Jr. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1059-63. 10.3109/14767058.2011.619603.
- [179.] Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakirhan FA, Ozgul M. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2015; 52: 194-8. 10.1016/j.transci.2014.12.026.
- [180.] Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, Halimi JM, Le Quintrec M, Lebourg L, Grange S, Karras A, Ribes D, Jourde-Chiche N, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney international*. 2019; 95: 1443-52. 10.1016/j.kint.2019.01.023.
- [181.] Faguer S, Huart A, Fremeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clinical kidney journal*. 2013; 6: 484-5. 10.1093/ckj/sft078.
- [182.] Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, Iyer R. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol*. 2014; 5: E30-3. 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.042.
- [183.] Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC nephrology*. 2020; 21: 245. 10.1186/s12882-020-01888-5.
- [184.] Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019; 49: 74-83. 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.
- [185.] Cavero T, Rabasco C, Lopez A, Roman E, Avila A, Sevillano A, Huerta A, Rojas-Rivera J, Fuentes C, Blasco M, Jarque A, Garcia A, Mendizabal S, Gavela E, Macia M, Quintana LF, Maria Romera A, Borrego J, Arjona E, Espinosa M, Portoles J, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Aljama P, Morales E, Cao M, Rodriguez de Cordoba S, Praga M. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017; 32: 466-74. 10.1093/ndt/gfw453.
- [186.] Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney international*. 2019; 96: 829-33. 10.1016/j.kint.2019.08.001.
- [187.] Caravaca-Fontan F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney international*. 2019; 96: 826-9. 10.1016/j.kint.2019.07.006.
- [188.] Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson

- PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013; 34: 2159-219. 10.1093/eurheartj/eh151.
- [189.] El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J, Aulagnon F, Matignon M, Rondeau E, Mesnard L, Halimi JM, Fremeaux-Bacchi V. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2019; 104: 2501-11. 10.3324/haematol.2019.216903.
- [190.] Caverio T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontan F, Rabasco C, Bravo L, de la Cerda F, Martin N, Blasco M, Avila A, Huerta A, Cabello V, Jarque A, Alcazar C, Fulladosa X, Carbayo J, Anaya S, Cobelo C, Ramos N, Iglesias E, Baltar J, Martinez-Gallardo R, Perez L, Morales E, Gonzalez R, Macia M, Draibe J, Pallardo L, Quintana LF, Espinosa M, Barros X, Pereira F, Cao M, Moreno JA, Rodriguez de Cordoba S, Praga M, Spanish Group for the Study of Glomerular D. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney international*. 2019; 96: 995-1004. 10.1016/j.kint.2019.05.014.
- [191.] Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of pediatrics*. 2021; 231: 265-8. 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.
- [192.] Saltzman DJ, Chang JC, Jimenez JC, Carson JG, Abolhoda A, Newman RS, Milliken JC. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura after open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*. 2010; 89: 119-23. 10.1016/j.athoracsur.2009.09.019.
- [193.] <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
- [194.] <http://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/122-29608/>
- [195.] <https://www.news.sanofi.us/2018-09-03-Cablivi-TM-caplacizumab-approved-in-Europe-for-adults-with-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-aTTP>
- [196.] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-caplacizumab-yhdp>
- [197.] www.genomicepidemiology.org
- [198.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205541>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai kollégium elnöke felkérte a témában érintett tagozatok delegált tagjait, hogy kezdjék meg az irányelvfejlesztést. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkeresés alapvetően a PubMed (ncbi.nlm.nih.gov) adatbázis alapján történt a következő kulcsszavak alapján: HUS, TTP, USS, TMA, HELLP, preeclampsia. A keresés során megtalált, publikált nemzetközi irányelvek referencialistájának elemzése szintén az irodalomkeresés részét képezte.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nomenklátúra alapján dolgozta ki. [193]

A szövegben a fejlesztőcsoport a tudományos bizonyítékok osztályozására, azok hitelességének és tudományos alátámasztottságának besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl. (A).

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki. [193] A szövegben a fejlesztőcsoport az ajánlások besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl. (1).

Amennyiben az adaptált irányelvek eltérő besorolási rendszert használtak, a hazai fejlesztőcsoport a BCSH irányelv besorolási rendszerét vette át és az egyéb adaptált irányelvből származó ajánlásokat is ennek alapján sorolták be. Amennyiben az adaptált irányelvek egy-egy ajánlásra eltérő fokozatot állapítanak meg, a fejlesztőcsoport az alacsonyabb fokozatú ajánlásbesorolást alkalmazza.

Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a korábban véleményezési jogot kérő és a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértői véleményezés nem történt.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1.1.1 TTP-HUS betegtájékoztató

TTP-HUS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

THROMBOTIKUS MIKROANGIOPATHIÁK (TMA)

Hasonló tüneteket és labor eltéréseket mutató kórképek összefoglaló neve. Apatológiai alapot a kóros vérlemezke aktiváció és összecsapzódás (aggregáció) képezi, amely a kiserekben kialakuló rögzösödés révén az érintett területek vérellátási zavarát eredményezi következményes szervi funkció csökkenéssel. A szervek károsodásának kiterjedtsége, elhelyezkedése, valamint a folyamatot kiváltó molekuláris mechanizmus az egyes kórképekben különböző.

1. A leggyakoribb laboratóriumi eltérések:

- *Thrombocytopenia* (alacsony vérlemezkeszám): a folyamatos aktiváció, összecsapzódás során avérlemezkek felhasználódnak. Ha a csontvelői termelés nem képes ezzel lépést tartani, thrombocytopenia alakul ki. Ennek mértéke az egyes kórképekben eltérő lehet.
- *Mikroangiopathiášaemolytikusanaemia*: a kiserekben kialakuló rögzösödés következtében a vörösvérsejtek mechanikusan károsodnak, széttöredeznek (fragmentocyták) és a vérpályán belül szétesnek, feloldódnak (haemolysis). Ha a termelés nem képes ezzel lépést tartani, akkor vérszegénység alakul ki.
- *Magas LDH* (laktátdehydrogenáz): hemolysissel (vörösvérsejt szétesés), szövetszéteséssel járó folyamatokban szintje jelentősen emelkedik.
- *Alacsony szérum haptoglobin*: az érpályán belüli haemolysis során felhasználódó fehérje, melynek élettani funkciója a széteső vörösvérsejtekből származó vérfesték (haemoglobin) megkötése. Alacsony szintje jelzi a hemolízis jelenlétét.
- *Kreatinin emelkedés*: a vese károsodása esetén a kreatinin szintje emelkedik, ennek mértéke kórképenként változó.
- *Vizelet eltérések*: a vizeletben gyakran fehérje és vörösvérsejt, valamint szabad hemoglobin jelenik meg. A veseműködés károsodásának jele.

2. Leggyakoribb klinikai tünetek

- *Thrombocytopenia okozta vérzés:* a bőrön és a nyálkahártyákon pontszerű beverzések vagy kisebb véraláfutások. Néha a nagyon súlyos thrombocytopenia ellenére vérzékenységi tünet egyáltalán nincs. A súlyos vérzés bár előfordul, általában ritka.
- *Haemolysis okozta vérszegénység:* a vörösvérsejtek mechanikus pusztulása vérszegénységhez vezet, ha a vörösvérsejtképzés ezzel nem tud lépést tartani. A vérszegénység mértéke változó, kezdetben akár hiányozhat is.
- *Neurológiai tünetek:* fejfájás, tudatzavar, beszédzavar, érzékszavar, bénulás, görcs a legkülönbözőbb kombinációban jelentkezhetnek. Főleg a thrombotikus thrombocytopeniás purpurában (TTP) láthatók, de itt sem kötelező tünet. Jellegzetességük, hogy a tünetek gyakran „mozognak”, spontán javulnak, romlanak.
- *Veseelégtelenség:* a vese méregtelenítő funkciójának beszűkülése, a vizelet mennyiségének csökkenése jellemzi. Akár művese kezelésre is szükség lehet. Elsősorban haemolytikusuraemiás-syndromában (HUS) és a HELLP syndromában látjuk.
- *Láz:* jelentkezhet infekció nélkül (főleg TTP-ben), de jelezhet társuló fertőzést is.
- *Egyéb tünetek:* az idegrendszer és a vese mellett a leggyakrabban érintett szerv a szív, mely ritmuszavarban, szívizomelhalásban, szívelégtelenségben nyilvánulhat meg. Mivel a mikrothrombosisok az egész szervezetet érintik, egyéb tünetek is jelentkezhetnek: bélperforáció, hasnyálmirigygyulladás, stb.

3. A legfontosabb klinikai formák

a) *Thrombotikus thrombocytopeniás purpura (Moscowitzsyndroma, TTP)*

Ritka betegség, főként nőket érint, leggyakrabban fiatal felnőtt korban jelentkezik, de bármely életkorban előfordulhat. Leggyakrabban egy vérplazmában keringő faktor (az ADAMTS13 enzim) szerzett vagy veleszületett hiánya okozza, 10% alatti enzimaktivitás jellemzi. Az enzim a von Willebrand faktor (VWF) fiziológiás lebontását végzi. AVWF egy összetett szerkezetű véraladási faktor, mely óriás molekula (ultranagy VWF, ULVWF) formájában az érfal belső felszínét borító sejteket (endothel) károsító vagy stimuláló inger hatására jut a keringésbe. Élettani szerepe a vérlemezkék lehorgonyozása, úgynevezett „thrombocytadugó” tömítés létrehozása az érfalsérülés helyén. Az ADAMTS13 enzim gondoskodik arról, hogy a felesleges VWF-t a thrombocytákat kevésbé kötő, kisebb darabokra hasítsa. Ha az ADAMTS13 enzimműködés bármilyen ok miatt hiányzik, akkor vérlemezkedugók alakulnak ki a kiserekben, melyek elárastják a szervezetet, elsodródva, távoli szervekben (leggyakrabban: agy, vese, szív) is vérellátási zavart okozhatnak. A folyamat felhasználja a vérlemezkéket, lecsökken a vérlemezkeszám (thrombocytopenia), vérzékenység jöhet létre. A vörösvértestek az elrögösödött kisereken áthaladva mechanikusan károsodnak és szétesnek (hemolysis), ami vérszegénységben nyilvánulhat meg. A kórképnek szerzett és veleszületett formája egyaránt ismert:

- *A veleszületett forma:* *Upshaw-Schulmansyndromának* is hívják, nagyon ritka, az *enzim genetikus zavara* áll a háttérben. Típusosan jelentkezhet már az újszülöttkorban vagy csak a későbbiekben, főleg a terhesség során. Az enyhe formák esetében a diagnózis gyakran sokáig késik. A kórkép öröklődhet.
- *A szerzett forma:* az enzimműködés zavara *az enzimműködést gátló autoantitest (inhibitor)* miatt következik be. Kezelés nélkül a halálozási arány 90% feletti, időben elkezdett, megfelelő kezeléssel a betegek közel 80-95%-nál érhető el tartós tünetmentes állapot. A kórkép a későbbiekben visszatérhet (lásd még a 6/a pont alatt). Nem öröklődik.

b) *Haemolytikusuraemiássyndroma (HUS)*

Összefoglaló név, több jól meghatározható kórkép sorolható ide:

- **Típusos HUS (STEC-HUS):** verotoxint termelő baktériumokkal (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter freundii*) történt fertőződés okozza melynek forrása legtöbbször étel vagy ital. A gyermekkori veseelégtelenségek leggyakoribb oka. Főleg a 2–5 év közötti gyermekeket érinti, de felnőttkorban is előfordul. Jellegzetes tünete a véres hasmenést – ezért hívták korábban diarrhoea (hasmenés) asszociált „D+” HUS-nak – követő akut veseelégtelenség, haemolysis, thrombocytopenia. Neurológiai és egyéb tünetek is előfordulhatnak. Rendszerint jó gyógyhajlamú forma, legtöbbször tartós károsodás nélkül meggyógyul, visszaesések vagy családi halmozódás (kivéve a több családtagon, egyidejűleg jelentkező

eseteket) nem jellemzik. Felnőttekben már kevésbé jó a kimenetel. 2011-ben Németországban zajlott egy addig ismeretlen *E. coli* törzs által okozott óriási járvány, mely szokatlan módon főleg felnőtt nőket érintett, jelentős számban okozott súlyos neurológiai tüneteket és magas halálozással járt. A kórkép nem öröklődik.

- ***Pneumococcus HUS (P-HUS):*** a 2 év alatti gyermekek nagyon súlyos betegsége. A tünetekért a *Streptococcus pneumoniae* baktérium által termelt neuraminidase enzim a felelős, mely a sejtmembránokon a szialsavat lehasítva rejtett antigének felszínre kerülését okozza. A plazmában normálisan jelen lévő antitestek ezekkel a rejtett antigénekkkel reagálnak és sejtkárosodást okoznak. A kórkép általában nem öröklődik.
- ***Atípusos HUS (aHUS):*** rendszerint a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozási zavara áll a háttérben. A komplementrendszer a vérplazmában található, a veseszűletett immunrendszer igen fontos része. Az alternatív aktivációs út fontos szerepet játszik a kórokozók elleni védekezésben. Normális körülmények között ez a rendszer folyamatos spontán aktivitást mutat. A szabályozó fehérjék feladata, hogy ezt a parázsló aktivitást féken tartsák, illetve megakadályozzák, hogy a komplementaktiváció a saját sejteket károsítsa. A hibás működés endothel (az ereket belülről borító sejtréteg) károsodást és a szervezetet elárasztó apró vérrögök keletkezését okozza, mely a legkülönbözőbb szervek működési zavarát eredményezi. A legmarkánsabb eltéréseket a vese, szív és az idegrendszer mutatja. A hematológiai eltérések (hemolysis, anaemia, thrombocytopenia) általában szerényebbek, mint a TTP-ben. Bármely életkorban előfordulhat, de főleg újszülötteket, 5 évnél idősebb gyermekeket és fiatal felnőtteket érinti. Nincs jellegzetes bevezető fázisa (hiányzik a véres hasmenés), a folyamat rendszerint krónikus, visszaesésekkel tarkított, családi halmozódást is mutathat. Megfelelő kezelés nélkül gyakran vezet végstádiumú veseelégtelenséghez, magas a halálozása, az átültetett vese graftban pedig rendszerint visszatér. Több formája ismert:
Veszűletett forma: a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozó faktoraik genetikai okból nem megfelelően működnek vagy nem termelődnek. Öröklődő kórkép.
Szerzett forma: autoantitest akadályozza a szabályozó fehérjék (pl. H faktor) működését. Nem öröklődő kórkép.
- ***Secunder (másodlagos) TTP-HUS***
Különböző gyógyszerek, infekciók, daganatok, autoimmun kórképek mellett a TTP-re és a HUS-ra is emlékeztető klinikai tünetek és labor eltérések jöhetnek létre. Ezek kialakulásának oka, mechanizmusa nagyon eltérő, sokszor pontosan nem is ismert. Nem öröklődő kórképek.

4. A kivizsgálás menete

A kivizsgálás komplex, időigényes folyamat, mely igen költséges is. A pontos diagnózis kiderítése a megfelelő terápia kiválasztásához ma már elengedhetetlen. Az alábbi vizsgálatokra kerülhet sor:

- teljes vérkép, perifériás vérkenet,
- vérkémiai és immunológiai vizsgálatok,
- véralvadási vizsgálatok,
- ADAMTS13 vizsgálatok (indokolt esetben genetika is),
- komplement vizsgálatok (indokolt esetben genetika is),
- vércsoport szerológiai vizsgálatok,
- virológia (HIV is),
- vizeletvizsgálat (kémia, tenyésztés, terhességi teszt),
- székletvizsgálat (tenyésztés, verotoxin is),
- képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi/szív ultrahang, koponya CT/MTI),
- egyéb vizsgálatok (crisabiopszia, vesebiopszia).

Genetikai vizsgálatra az örökletes tényezők azonosítása miatt kerülhet sor, pozitív eredmény esetén családvizsgálatra is szükség lehet. Genetikai vizsgálat csak az Ön beleegyezésével végezhető.

5. Terápiás lehetőségek

Az egyes kórképekben az időfaktor olyan magas lehet, hogy nincs idő megvárni az összes vizsgálat eredményét. Ilyenkor a kórkép alapos gyanúja is elegendő a kezelés megkezdéséhez.

- a) ***Plazmacsere:*** erre a célra kifejlesztett sejt- vagy plazma szeparátorral történő olyan testen kívüli vértisztító eljárás, melynek során a betegből kb. 40-60 ml/testtömeg-kg plazmát távolítanak el és a TTP és a HUS esetében döntően friss, véradoktól származó plazmával pótolnak. Az eljárás célja

a kórképért felelős kóros anyag (autoantitest, kóros szabályozó faktor) eltávolítása és a hiányzó vagy nem működő anyag (enzimek, normális szabályozó faktor) nagy térfogatú pótlása. A kezeléshez centrális kanülre lehet szükség. (Részletekét az intézményi szintű plazmacsere betegtájékoztató és beleegyezési nyilatkozatban). A TTP elsődleges kezelését jelenti jelenleg is. Atípusos HUS-ban már csak rövidtávon (legfeljebb 5-10 nap) indokolt, hosszabb kezelés akkor jön szóba, ha a komplementgátló kezelés nem elérhető vagy a diagnózis nem tisztázott.

- b) Plazma transzfúzió:** friss, véradoktól származó plazma transzfúziós szereléken történő beadása 10-30 ml/kg dózisban. A TTP genetikai formájának bázisterápiája. Az atípusos HUS egyes eseteiben (ha a regulátor fehérje nem kóros, hanem hiányzik) is alkalmazható, különösen, ha komplementgátló kezelés nem áll rendelkezésre.
- c) Immunszuppresszív kezelés:** a TTP és az atípusos HUS szerzett, autoantitestek által okozott formáiban alkalmazott terápia. Leggyakrabban szteroidot és/vagy rituximabot alkalmaznak. Ez utóbbi indikáción túli alkalmazás, így OGYÉI és NEAK finanszírozási engedélyt igényel. Rituximab terhesség alatt nem adható, alkalmazása után terhesség egy évig nem javasolt. Nem veszélytelen szer, akár halálos szövődmény is előfordulhat (lásd rituximab betegtájékoztató). Ritkábban egyéb szerek (cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolate-mofetil, stb) is szóba jöhetnek.
- d) A VWF és a thrombocyta kapcsolódás gátlása:** a közelmúltban törzskönyvezett caplacizumab megakadályozza a Willebrand faktor és a thrombocyta összekapcsolódását. Felfüggeszti a thrombocyta mikrothrombus képződést, anélkül, hogy az autoimmun folyamatra hatással lenne. Ezért immunszuppresszív kezeléssel kell kombinálni. Nagyon hatékony, de tüneti terápia. Mellékhatásként elsősorban enyhe-közepes vérzéses komplikációk várhatók. Extrém költsége miatt jelenleg korlátozott az elérhetősége.
- e) Komplementgátló kezelés (eculizumab, ravulizumab):** igazolt atípusos HUS-ban (gyermekeknél alapos gyanú esetén is) az elsődlegesen választandó kezelés. Óriási kezelési költsége miatt alkalmazása minden esetben NEAK finanszírozási engedélyhez kötött. Tüneti terápia, mely leállítja a komplement aktivációt anélkül, hogy az alapfolyamatot befolyásolná. Rendszerint tartós, több hónapos vagy éves, sok betegnél az élet végéig történő kezelést jelent. A terápia megkezdése előtt legalább 2 héttel *Neisseria meningitidis* elleni (gyermekekben *Haemophilus influenza* és *pneumococcus* ellen is) oltás szükséges, egyes esetekben antibiotikum átmeneti vagy tartós alkalmazása mellett.
- f) Lépeletávolítás, splenectomia:** a TTP szerzett, inhibitoros formájában a gyakori visszaesések kivédésére ma is használható eljárás. A visszaesés gyakoriságát csökkenti. Előtte a tokos baktériumokkal szemben oltás szükséges.
- g) Thrombocytaaggregáció gátlás, thrombosisprophylaxis, vérrögösödés-megelőzés:** 50 G/l feletti thrombocytaszám esetén általában kis dózisú aspirint és alacsony molekulásúlyú heparint is alkalmaznak a kezelés során.
- h) Transzfúziós kezelés:** thrombocyta transzfúzió általában csak súlyos klinikai vérzés esetén adható, önmagában az alacsony thrombocytaszám az alkalmazását nem indokolja. Vörösvértest transzfúzió a betegek jelentős részénél szükséges, választott, szűrt (fehérvérsejtmentes) készítmény formájában. Friss fagyasztott plazma adására a plazmacserén kívül is sor kerülhet, különösen TTP-ben. Mivel a hazai vérkészítmények nem vírusinaktiváltak, a vírusátvitel veszélye bár alacsony, de nem nulla.
- i) Egyéb szupportív terápia:** a betegek egy része intenzív osztályos kezelésre, parenterális táplálásra, gépi lélegeztetésre, dialízisre is szorul. Fontos az ion háztartás, sav-bázis egyensúly, hypertonia megfelelő kezelése és az esetleges infekciók felkutatása és ellátása.

6. Gyógyulási esélyek

- a) TTP-ben:** időben elkezdett plazmacsere (szükség esetén kiegészítve immunszuppresszív kezeléssel) mellett a betegek 80-95%-a kerül tartósan tünetmentes állapotba. A betegek kis részénél kisebb-nagyobb főleg idegrendszeri maradványtünetek lehetnek: memóriaproblémák, személyiségzavar, bénulás vagy egyéb tünetek. A kórkép a betegek 20-50%-nál a későbbiekben visszatér (relapsus). Ennek időpontja szélsőséges határok között változik és előre nem jósolható meg. A relapsust leggyakrabban terhesség, infekció, műtét váltja ki. Ha az ADAMTS13 aktivitás kóros marad, vagy újra azzá válik a tünetmentes szakaszban, a visszaesés esélye nagyobb. Az ilyenkor megismételt immunszuppresszív kezelés az enzimaktivitást a betegek egy részénél normalizálhatja. Ugyanakkor számos beteg alacsony vagy akár nulla aktivitás mellett is évekig tünetmentes lehet.

- b) Atípusos HUS-ban:** minél korábban kezdjük a komplementgátló kezelést, az esély annál nagyobb a veseműködés visszatérésére: 28 napon belül indított kezelésnél a legjobbak az eredmények, 3 hónapon túli dialysis esetén vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról. Az enormis kezelési költségek, a szövődmények lehetősége, valamint a rendszeres infúziós kezelés okozta kellemetlenség elkerülése céljából eredményes próbálkozások folynak a szer adásának felfüggesztésével a stabil remisszió elérése után. Ilyenkor nagyon szoros beteg kontroll szükséges (vizelet ellenőrzése tesztcsíkkal heti 2-szer) és a visszaesés első jelére folytatni kell a kezelést.

Plazmacsere alkalmazása mellett haematológiai remisszió könnyen kialakul, de a vesefunkció javulása csak ritkán látható, a legtöbb beteg végstádiumú veseelégtelen lesz.

Atípusos HUS miatti veseátültetés esetén a komplement genetikai vizsgálat eredménye elengedhetetlen az optimális terápia megválasztásához.

- c) Típusos HUS:** szupportív kezelés mellett általában meggyógyul. A maradványtünet ritka, a halálozási ráta alacsony.
- d) SecunderTTP-HUS-ban:** az alapbetegség kezelhetősége dönti el a kimenetelt, sajnos a prognózis gyakran rossz.

7. terhesség a ttp-hus után

- a) A TTP inhibitoros formájában** a kórkép a terhesség során gyakran visszatér, ami a plazmacsere (szükség esetén kiegészítve szteroid terápiával (rituximab a terhesség alatt nem adható) bevezetését teszi szükségessé. A folyamatot a szülés általában tovább aktiválja. Ezért későbbi terhesség nagyon gondosan mérlegelendő. Hatékony fogamzásgátlás szükséges, az oestrogen tartalmú készítmények kerülendők. Amennyiben a beteg mégis a terhesség mellett dönt, ez csak rendszeres (hetenkénti) ellenőrzéssel, harmadlagos ellátási centrumban, együttes szülészeti és hematológiai gondozás mellett engedhető meg. A pozitív, komplikációmentes kimenetelt azonban nem lehet garantálni. A TTP örökletes formájában a terhesség alatti rendszeres plazma transzfúzió a magzati és anyai komplikációk esélyét csökkenti, de teljesen nem védi ki. Mindkét formában az ADAMTS13 aktivitás és a thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése a terhesség alatt és után alapvetően fontos.
- b) Atípusos HUS-ban** a komplementgátló kezelés adását a terhesség alatt a gyártó cég kellő számú klinikai adat hiányában jelenleg még nem javasolja. Ezért a kezelés csak OGYÉI off label és NEAK finanszírozási engedélyt követően végezhető.
- c) Típusos HUS** az anamnézisben a terhesség szempontjából kockázatot nem jelent, ha a kórkép maradványtünetek nélkül gyógyult.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nincsenek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [19].			
Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőttkorig	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)	súlyos sárgaság „burgundi” vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál	ADAMTS13 aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor hiánya ADAMTS13 génmutáció
Terhesség	‘Late-onset’ USS	magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimeszterben	
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC mutáció

Újszülöttkor < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív <i>S. pneumoniae</i> infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (empyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régbben D+HUS)	Akut gastroenteritis, (véres) hasmenés az elmúlt 2 hétben STEC vagy <i>Shigella dysenteriae</i> endemiás területen	széklettenyésztés: MacConkey agar: 0157:H7, PCR: Shiga toxin savó: anti-LPS antitestek
Serdülőkortól a felnőttkorig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek + változó mértékű vese érintettség láz	ADAMTS13 aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	Komplement-mediált aHUS	hematológiai tünetek akut vesekárosodás tünetei atípiára utaló tünetek (8. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív-összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplement genetikai vizsgálat

HUS: haemolytikus uraemiás syndroma; TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura; ADAMTS13: A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; MMACHC: methylmalonic aciduria és homocysteinuria; PCR: polimeráz láncreakció; STEC: Shiga-toxin producing *Escherichia coli*; LPS: lipopolysaccharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [1]. és lásd 5. táblázat is

A diagnózishoz szükséges	Jellemző érték
direkt Coombs teszt	negatív
teljes vérkép	thrombocytopenia (TTP < 30 G/l; HUS < 150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis + magvas vörösvérsejtek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
se-haptoglobin	alacsony/mérhetetlenül alacsony
se-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
Laktát-dehidrogenáz (LDH)	magas (leggyakrabban 1000-5000 IU/l)
transzaminázok	normális/enyhén kóros
szűrő coagulogram (PT, APTT, fibrinogén)	normális/enyhén kóros
Kreatinin emelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd 7. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [1, 12-14, 17, 28-30].

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	Megjegyzés
terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hypertonia gyanújakor
vesebiopszia ha kivitelezhető, szövettani vizsgálat	A TMA végleges diagnózisának alátámasztásához, a vesekárosodás reverzibilitásának megítéléséhez
virológia (HIV, hepatitis A/B/C/E, CMV, EBV, +/- egyéb)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
szűrővizsgálat autoimmun betegség irányában (RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitestek, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
ADAMTS13 aktivitás, antigén, inhibitor, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
komplement szűrővizsgálat + komplement-genetika + áramlási cytometria (CD46)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
széklet tenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1-2 hétben
kobalamin anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B ₁₂ -vitamin-szint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [1, 12-14, 17, 28-30].

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-szindróma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopaenia)
Disszeminált intravasculáris coagulatio
(Pre)eclampsia, HELLP szindróma
Kobalamin C hiány (gyermek, fiatal felnőtt), B ₁₂ -vitamin-hiány (felnőtt)
Szekunder thromboticus microangiopathiák (lásd 11. táblázat)
Thrombocytopenia és/vagy haemolysis egyéb okai

5. táblázat: a PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27].

Labor vizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	< 30 G/L (+1)	< 30 G/L (+1)
Serum kreatinin szint	< 176,84 µmol/L (+1)	< 199,83 µmol/L (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte)	(+1)	*
indirekt bilirubin > 34,2 µmol/L		
reticulocytaszám > 2,5%		
nem detektálható haptoglobin		
Nem volt aktív tumor az elmúlt évek anamnézisében	(+1)	*

Nincs szolid szerv- vagy összejt-transzplantáció az anamnesiben	(+1)	*
INR < 1,5	(+1)	*
MCV < 90 fL	(+1)	NA
10% alatti ADAMTS13 aktivitás valószínűsége:	0–4 pont: 0–4% 5 pont: –24% 6–7 pont: 62–82%	0 pont: 2% 1 pont: 70% 2 pont: 94%

Minden tételre 1 pont (+1) adható; INR, nemzetközi normalizált arány; MCV, átlagos korpuszkuláris érték; SCT, összejttranszplantáció;

* A French score TMA-ban akkor használható, ha fragmentocytás haemolysis mellett nem szerepel az anamnézisben tumor, transzplantáció és nem igazolható disszeminált intravasculáris koaguláció. Ezek alapkritériumok és külön pont ezekre a French scorban nem jár. A French score eredetileg az antinucleáris factort is tartalmazta.

NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [1].

- Volumen: 1,5 plazmavolumen/nap (kezdetben)
1,0 plazmavolumen/nap (az állapot stabilizálódását követően)
- Szubsztitúciós folyadék: FFP (> 50%)
- Frekvencia: naponta
- Végpont: haematológiai remisszió*

* Minimum 2 egymást követő napon > 150 G/l-nél magasabb thrombocytaszám, haemolysis jele nélkül, emelkedő vagy normális haemoglobin érték mellett.

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [13, 14, 17, 19, 29, 30].

Konzumpciós thrombocytopenia

Microangiopathiás haemolytikus anaemia

- Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE kritériumok szerint [98]:
- Risk: szérum kreatinin 1.5x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés > 25%, vagy óradiurézis < 0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül,
- Injury: szérum kreatinin 2x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés > 50%, vagy óradiurézis < 0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül,
- Failure: szérum kreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR csökkenés > 75%, vagy szérum kreatinin > 353 mikromol/l akut emelkedéssel (> 44 mikromol/l), vagy óradiurézis < 0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül
- Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése > 4 hét ESRD: End stage kidney disease (> 3 hónap)

8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek [29].

- Hasmenés hiánya a HUS kialakulása előtt
vagy
- Hasmenés + az alábbiak közül bármelyik jelenléte:
 - Életkor < 6 hónap vagy > 5 év
 - Lappangó kezdet
 - HUS relapszus
 - Feltételezett, korábbi HUS

Korábbi tisztázatlan anaemia vagy thrombocytopenia
Bármely szervátültetést követő HUS
Családban, aszinkron előforduló HUS

9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban
(az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)[29]

– Plazmacsere indítása 24 órán belül, <u>kivéve</u> :
más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja esetén
kisgyermeknél a vénabiztosítás technikai nehézségei esetén
enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen
– Szubsztitúció: FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated
– Volumen: 1,5 plazmavolumen (60-75 ml/kg/alkalom)
– Gyakoriság:
naponta 1x 5 napig
hetente 5x 2 hétig
hetente 3x 2 hétig
a terápiás hatás kiértékelése a kezelés 33. napján
– Végpont:
plazmacserével nem kezelhető alternatív diagnózis beigazolódása
plazmacsere elhagyását igénylő súlyos komplikáció
haematológiai remisszió*

* A plazmacsere folytatásához a kóreredet tisztázása is szükséges

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [12, 121]

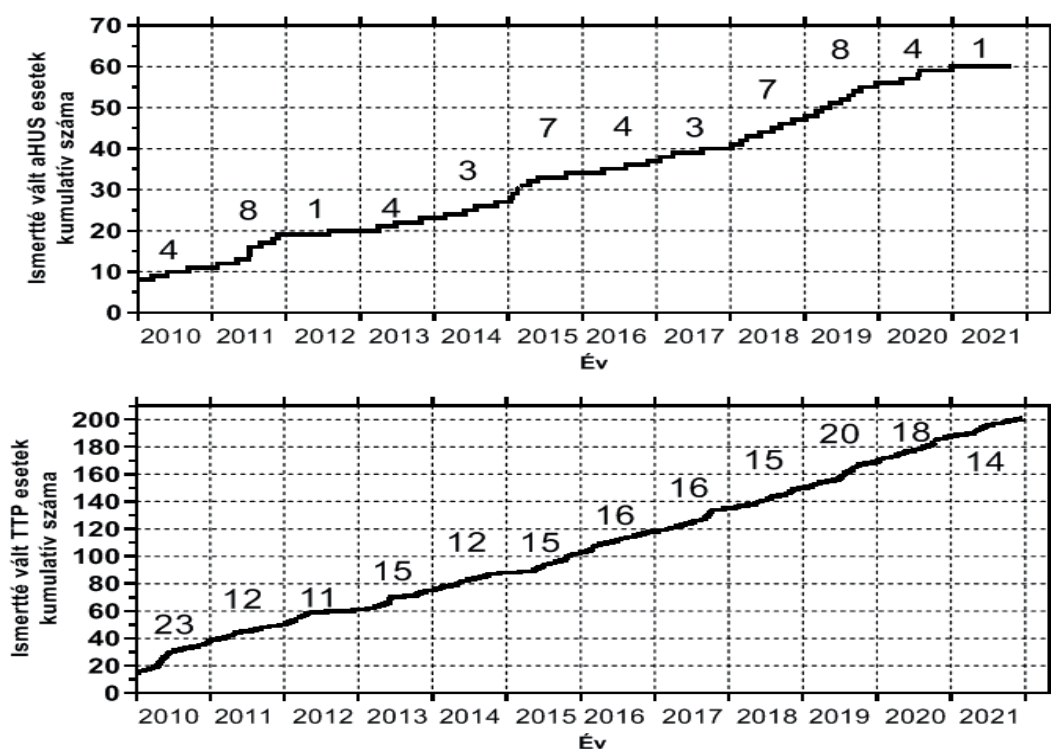
Rekurrencia rizikója	Profilaxis módja
Nagy – HF és funkcionyeréses mutációk: BF, C3 – Kombinált mutációk, kivéve MCP kombinációk – Korábbi graft veszteség recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől	Komplementgátló kezelés
Közepes – Izolált IF mutáció – Kombinált MCP mutáció – Ismeretlen funkcionális hatású mutáció	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere
Alacsony – DGKE mutáció – Izolált MCP mutáció – Nincs kimutatható mutáció – Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [1, 11-14, 28-30, 191, 192]

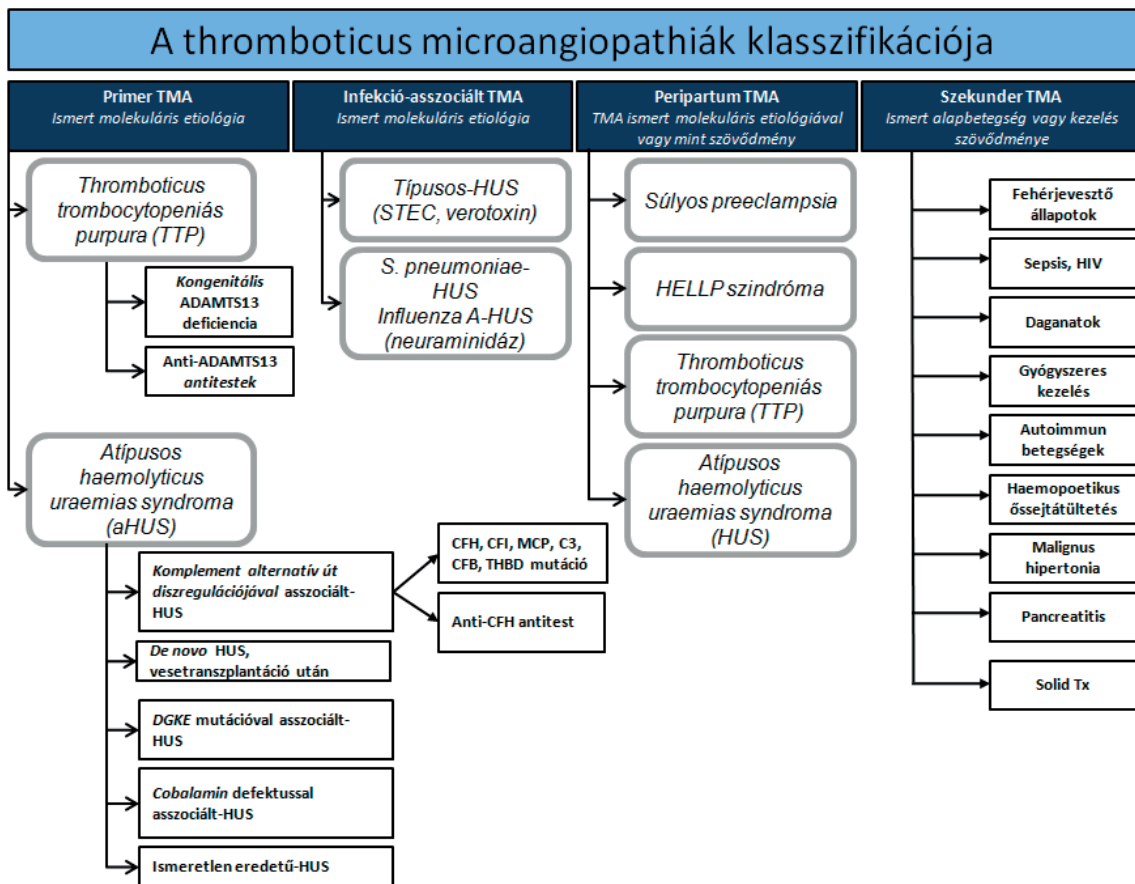
– Gyógyszeres kezelések:
– Kinin
– KininTienopiridinek: tiklopidin, klopido-grel
– KininKalcineurin inhibitorok: ciklosporin, takrolimusz
– KininmTOR gátlók: szirolimus, everolimusz
– KininKemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.
– KininAngiogenezis gátlók: bevacizumab
– KininTirozin-kináz gátlók: szunitinib
– KininEgyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon, stb.
– Malignus hypertonia (gyakran tünete-szegény IgA-nephropathia talaján)
– Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák
– Infekciók:
– Kininvírusinfekciók (pl. HIV, CMV stb.)
– Kininsepsis: baktérium, gomba
– Allogén őssejtátültetés: graft-versus-host betegség; solid organ transzplantáció
– Autoimmun kórképek:
– KininSLE,
– Kininantifoszfolipid syndroma
– KininSSC renális krízis
– Műtétek (pl. motoros szív-műtét); fehérjevesztő állapotok (pl. hasmenés); pancreatitis
– Extracorporalis membrane oxygenator kezelés
– Adeno-associated virus 9 alapú génterápia (pl. onasemnogene abeparvovec)

1.4. Algoritmusok

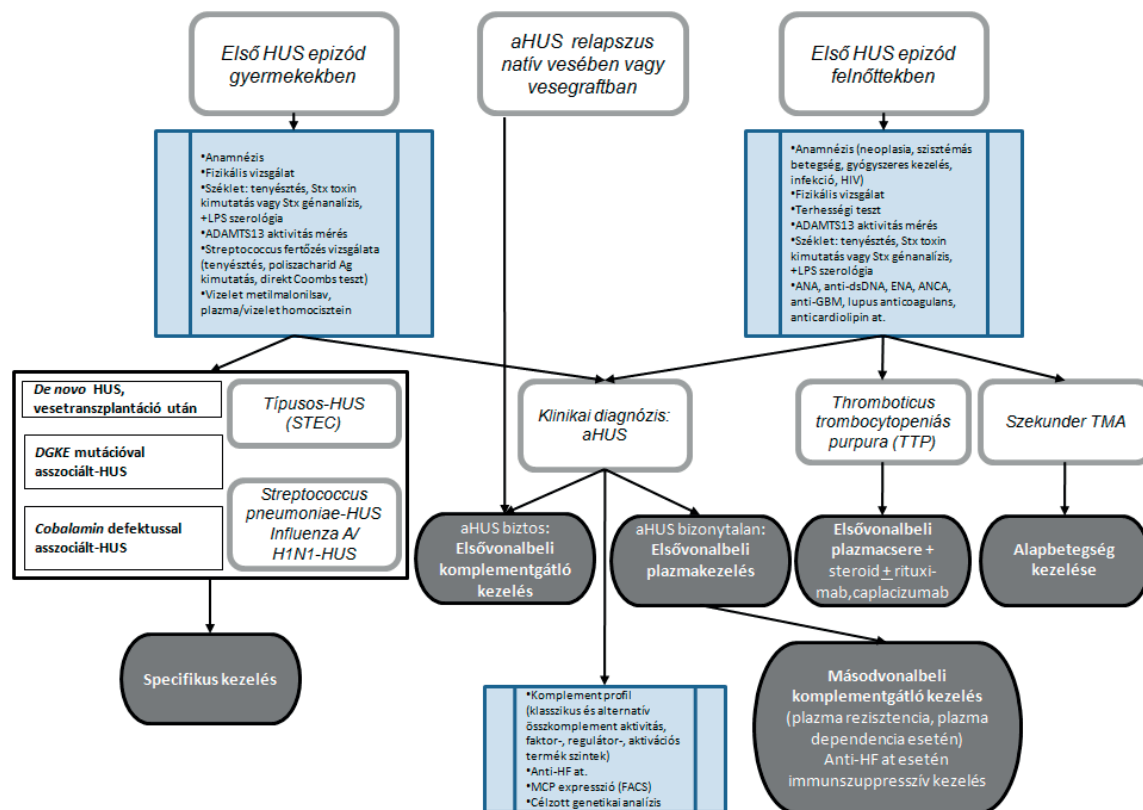
1. ábra: A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban. A görbe a kumulatív esetszámok, a görbe fölé írt számok az adott évben diagnosztizált esetek számát mutatják.



2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12]

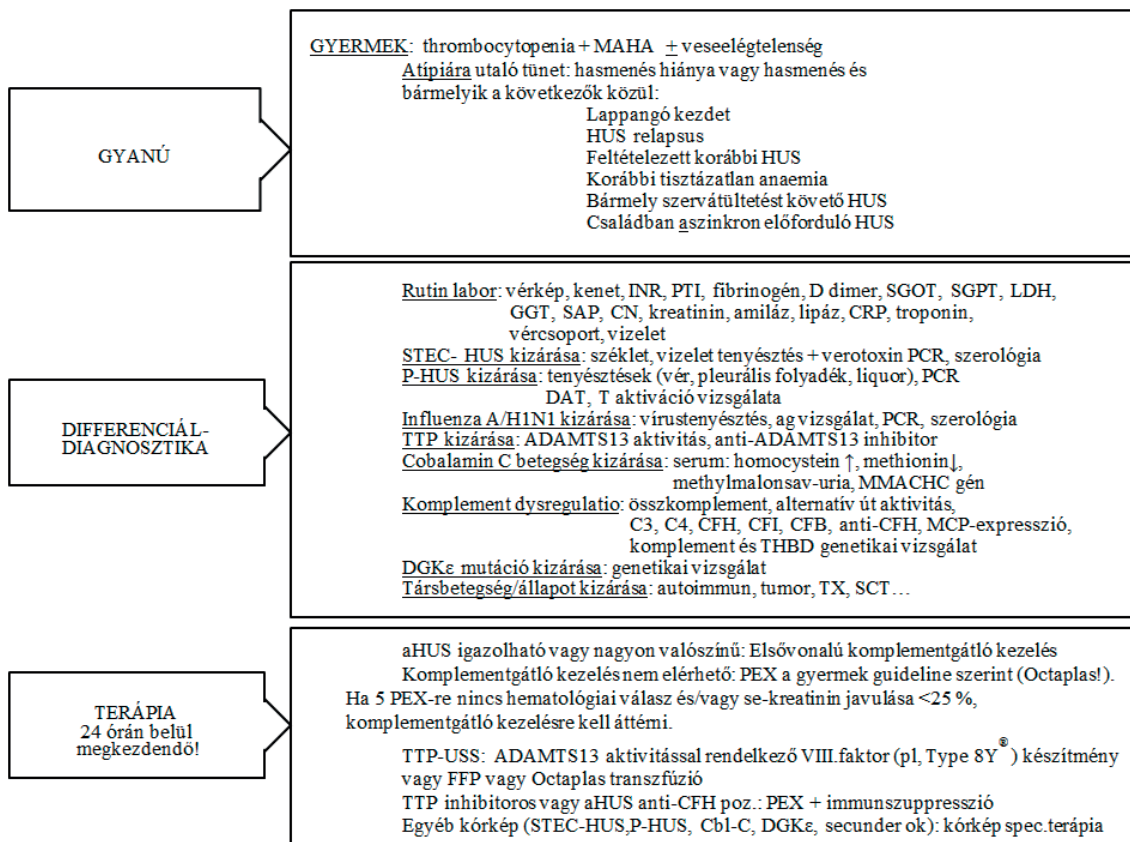


3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módzatok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]-ös számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében

Gyanú	FELNŐTT: thrombocytopenia + MAHA ± veseelégtelenség
Vizsgálatok	▪ <u>Vizsgálat elvégzése</u>: vérvkép, kenet, INR, PTI, fibrinogén, D dimer, SGOT, SGPT, LDH, GGT, SAP, CN, kreatinin, amiláz, lipáz, CRP, troponin, vércsoport, vizelet ▪ <u>Minta levétele és tárolása</u>: ACA, LA, RF, dsDNA, ENA, ANCA, anti-GBM, B12, homocystein, hepatitis ABC+HIV szerológia, ADAMTS13, komplement, FACS (MCP) ▪ <u>Társbetegség/állapot kizárása</u> (nem feltétlenül azonnal kell elvégezni): szív echo, koponya, hasi és mellkas CT, széklet, vizelet tenyésztés+verotoxin, terhességi teszt
Transzfúzió	▪ FFP rendelése ▪ Választott vér rendelés ▪ THR transzfúzió kontraindikált, kivéve: életveszélyes vérzés
Plazmacsere	▪ 6 órán belül elkezdése ▪ 60 ml/kg dózisban (FFP tartalom >50 %) ▪ Naponkénti kezelés
Gyógyszer	▪ Azonnal methyprednisolon (1 g/nap x3 vagy 1 mg/kg/nap), ha: – ADAMTS13 <10% (vagy thr<30 G/l és kreatinin<200 µmol/l) ▪ Folsav, PPI, LMWH, ASA (Thr>50 G/l) ± hepatitis ellen oltás
Terápia módosítás	▪ Rituximab off label engedély kérése, ha ADAMTS13<10%, és – Nincs terápiás válasz, extrém súlyos állapot, exacerbatio, relapsus – Caplacizumab kezelés indítása esetén ▪ Komplementgátló kezeléshez engedély kérés ha ADAMTS13>10% – A vesefunkció nem javul (kreat ↓ <25%, min 5 PEX után) és – aHUS igazolható (vese szövettan, komplement profil+genetika), – Secunder ok kizárható
Terápia vége	▪ Kezelés folytatása CR-ig (thr >150 G/l min 2 egymást követő nap, LDH normális) ▪ ISU fokozatos leépítése ▪ Komplementgátló kezelés folytatása vese CR-ig vagy maximális javulásig

5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében**1.5. Egyéb dokumentumok**

Nincsenek.

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a védőnő feladatairól az óvodában

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002215
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat

Csász Katalin védőnő, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Lőrinczi Orsolya védőnő, társszerző

Lukácsné Kovács Edit védőnő, társszerző

Gitidiszné Gyetván Krisztina védőnő, társszerző

Molnárné Virág Erika védőnő, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Gyermek-alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat

Dr. Kovács Tamás csecsemő- és gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekkardiológus, neonatológus szakorvos, elnök, véleményező

2. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János háziorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége

Magyar Védőnők Egyesülete

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	3–6 éves korú gyermekek óvodai egészségügyi ellátása.
Ellátási folyamat szakasza(i):	Az óvodában történő szűrések, egészségmegőrzési, egészségnevelési folyamatok.
Érintett ellátottak köre:	Óvodába járó gyermekek.
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	7901 területi védőnői ellátás 7902 iskolai védőnői ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás
Progresszivitási szint:	I.
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Autizmus spektrum zavar (ASD): Egy neurológiai és fejlődési zavar, mely az egész személyiségre kihat és egész életen át tartó „állapotként” írható le. Az autizmus a tudomány jelenlegi állása szerint nem gyógyítható, viszont megfelelő, célzott segítségnyújtással a gyermekek állapota változtatható. Az autizmus spektrum zavar, állapotok széles spektrumát felölelő gyűjtőfogalom, a spektrumzavar (a kifejezésben a spektrum szó arra utal, hogy az autizmusnak számtalan megjelenési formája van) egy idegi-fejlődési rendellenesség, ami csökkent mértékű társadalmi kapcsolatokban, kommunikációs képességekben, abnormális viselkedési és érdeklődési mintázatokban nyilvánul meg. Bár az eredete ismeretlen, a genetikai tényezők fontosnak tűnnek. Okait jelenleg is kutatják. Ez a spektrumzavar a neurológiai betegségnek számító pervazív fejlődési zavarok egyik kategóriája, amelynek a BNO kódja a mentális és viselkedészavarok főcsoporton belül az F84 kategóriába van sorolva. Szemben a rengeteg alkategóriával, amit az ICD (BNO) és a korábbi DSM változatok is használtak, a DSM 5-ben az autizmusra már csak egyetlen megnevezés található: Autism Spectrum Disorder (ASD) – Autizmus Spektrum Zavar, amibe minden korosztály, minden súlyosságú autizmusát bevonták.

Egészséges életmód: Olyan életstílus fenntartását jelenti, mely során az egyén célkitűzése, az egészség elérése és hosszú távon történő megtartása.

Egészségfejlesztés: WHO (Ottawai Charta, 1986) meghatározása szerint az egészségfejlesztés az a folyamat, mely képessé teszi az embereket arra, hogy felügyeljék és javítsák saját egészségüket.

Egészségnevelés: Tudatosan kialakított tanítási/tanulási folyamat, amely változatos módszerekkel bővíti, fejleszti az egészséggel kapcsolatos ismereteket, készségeket a lakosság körében az egyén és a környezetében élők egészségének javítása, megőrzése érdekében.

Elhízás (obesitas): Az anyagcsere-folyamatok zavara, mely módosítja az energia háztartást, így a folyamat során a táplálékfelvétel növekszik, és/vagy az energialeadás csökken.

Magatartászavar: Visszatérő és tartós disszociális, agresszív, vagy dacos magatartás. A viselkedés a kornak megfelelő szociális elvárások durva áthágásához vezet, sokkal súlyosabb mértékben, mint egy hagyományos gyerekcsíny vagy serdülőkori lázadás. Speciális gyűjtőfogalom, ami magában foglalja azokat a viselkedési formákat, amelyek az átlagostól való jelentős eltérést mutatnak.

Óvoda: Az óvoda a gyermek hároméves korától a tankötelezettség kezdetéig nevelő intézmény, amely a gyermeket fokozatosan, de különösen az utolsó évében az iskolai nevelés-oktatásra készíti fel.

Primer prevenció: A betegség kialakulásának megakadályozása, a kiváltó tényezők és rizikófaktorok figyelemmel kísérése, csökkentése vagy felszámolása (védőoltások, munkahelyi és étel-miszer-higiénés szabályok betartása, egészségfejlesztés).

Retardáció: A fejlődés ütemének lelassulása, mely megjelenhet testi vagy értelmi téren. Fogalma az elmaradást jelzi, nem utal az elmaradás mértékére.

Sajátos nevelési igényű gyermek, tanuló: Az a különleges bánásmódot igénylő gyermek, tanuló, aki a szakértői bizottság szakértői véleménye alapján mozgásszervi, érzékszervi, értelmi vagy beszéd fogyatékos, több fogyatékoság együttes előfordulása esetén halmozottan fogyatékos, autizmus spektrum zavarral vagy egyéb pszichés fejlődési zavarral (súlyos tanulási, figyelem- vagy magatartásszabályozási zavarral) küzd.

Szűrés: A kockázati tényezők, gyanújelek korai felismerése, a probléma kiszűrése, azonosítása. Szükség esetén – amennyiben probléma áll fenn – javaslattétel további vizsgálatokra; illetve az egészségügyi, szociális és közoktatási ellátásokba, valamint szolgáltatásokba való tovább irányításra. [1]

Szűrés orvosi megközelítés szerint: (Lehetőleg) tünet-, illetve panaszmentes személyek vizsgálatát jelenti annak érdekében, hogy bizonyos rejtett betegségek fennállását kimutassa. Az egyes betegségeket megelőző kórállapotok, illetve az azokra hajlamosító kockázati tényezők felismerését is szolgálja. [2]

Tanulási zavar: Az intelligenciaszint alapján elvárhatónál lényegesen alacsonyabb tanulási teljesítményt, amely gyakran neurológiai deficit, vagy funkciózavar talaján jön létre, sajátos kognitív tünetegyüttessel. A speciális tanulási nehézségekről vagy összefoglaló névvel tanulási zavarokról olyankor beszélünk, amikor az átlagos vagy éppen átlag feletti intelligenciájú gyermek az optimális iskolai vagy nevelési körülményektől függetlenül a tanulás egy vagy több területén jelentős elmaradást mutat. A nehézségek jelentkezhetnek az olvasás, az írás és a számolás, illetve a kitartás, az impulzivitás vagy a szervezőképesség területén.

2. Rövidítések

ASD:	Autism Spectrum Disorder – Autizmus Spektrum Zavar
BNO:	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
DSM:	The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual – Az Amerikai Pszichiátriai Társaság Diagnosztikai és statisztikai kézikönyve
ENSZ:	United Nations – Egyesült Nemzetek Szervezete
ICD:	International Classification of Diseases (WHO) – Betegségek Nemzetközi Osztályozása
OLGYV:	Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat
SNI:	Speciális Nevelési Igényű
WHO:	World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet
WHO COSI:	WHO Childhood Obesity Surveillance Initiative – WHO Gyermek Tápláltsági Állapot Vizsgálat

3. Bizonyítékok szintje

U. S. Preventive Services Task Force módszere került alkalmazásra a bizonyítékok szintjének meghatározásakor. [3]

Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás megváltoztatja.
Elfogadhatóan megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: – a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő; – nem eléggé egybehangzók az eredmények; – az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
Nem vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le. Okok: – vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony; – alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban; – inhomogének a forrástanulmányok; – az eredmények nem általánosíthatók; – nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan; – csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

4. Ajánlások rangsorolása

New Zealand Guidelines Group (NZGG) által megadott ajánlási rangsort vettük figyelembe az ajánlások erősségének meghatározásakor. [3]

Ajánlások	szint
Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	A
Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	B
Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)	C
Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)	D

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Magyarország Alaptörvénye XX. cikk (1) pontja szerint mindenkinek joga van a testi és lelki egészséghez. Az ENSZ közgyűlése által elfogadott Gyermek Jogairól szóló Egyezményben elismerik a gyermeknek a lehető legjobb egészségi állapothoz való jogát, valamint, hogy orvosi ellátásban és gyógyító-nevelésben részesülhessenek. Az egészséghez való jog azt jelenti, hogy az államnak olyan feltételeket kell teremtenie, hogy a gyermekek egészséges körülmények között élhessenek. Biztosítani kell egyebek mellett hozzáférést az egészséges élelmiszerekhez, védelmet a környezetszennyezés ellen és azokat az ismereteket, amelyek egészségük megvédéséhez szükségesek.

Az óvodai nevelés a gyermek 3 éves korától kötelező hazánkban.

A 2019/2020-as nevelési évben 2184 településen, összesen **4608 óvoda működött**, azaz a települések 69%-ában a gyermekek helyben hozzáfértek óvodai neveléshez, ellátáshoz. Az **óvodába beíratott gyermekek száma 330,5 ezer fő**, közel 4 ezerrel több, mint az előző évben. Ez **elsősorban a 3–5 éves korosztály létszámnövekedésének** köszönhető.

A 2019/2020-as nevelési évben az óvodakötelezettség teljesítése alól összesen 1200 gyermeket mentettek fel. Az óvodás gyermekek 3,1%-a, azaz **10 ezer fő sajátos nevelési igényű (SNI)**, többségük (82%) integrált nevelésben részesül. Az integráltan nevelt SNI-gyermekek sajátos nevelési igényének leggyakoribb fogyatékosági típusa a súlyos tanulási zavar (30%), a beszédfogyatékoság (21%), illetve 13%-ban az autizmus spektrum zavar. Az óvodai **férőhelyek száma 386 ezer, ez 3,5 ezerrel több** férőhelyet jelent, mint előző évben. Országos szinten száz férőhelyre 86 gyermek jut, ugyanakkor helyi, települési szinten előfordul, hogy a mutató értéke meghaladja a 100-at.

Az óvodák száma 5%-kal nőtt az elmúlt tíz évben. Az óvodák többségét, közel 84%-át a települési/kerületi önkormányzatok, illetve állami fenntartók működtetik. Az óvodai feladatellátási helyek közül **az egyházi fenntartású óvodák száma nőtt a legdinamikusabban**, arányuk 2010 óta folyamatosan emelkedik, jelenleg az óvodák 8,8%-át egyházi szervezetek működtetik. [4]

Az óvodai nevelés feladata az óvodáskorú gyermek testi és lelki szükségleteinek kielégítése, ezen belül:

- az egészséges életmód alakítása,
- az érzelmi, az erkölcsi és az értékorientált közösségi nevelés,
- az anyanyelvi, értelmi fejlesztés és nevelés megvalósítása. Feladata: a gyermek gondozása, testi szükségleteinek, mozgásigényének kielégítése,
- a harmonikus, összerendezett mozgás fejlődésének elősegítése,

- a gyermeki testi képességek fejlődésének segítése,
- a gyermek egészségének védelme, edzése, óvása, megőrzése,
- az egészséges életmód, a testápolás, a tisztálkodás, az étkezés, különösen a magas cukor tartalmú ételek és italok, a magas só- és telítettségi-tartalmú ételek fogyasztásának csökkentése, a zöldségek és gyümölcsök, illetve tejtermékek fogyasztásának ösztönzése, a fogmosás, az öltözködés, a pihenés, a betegségmegelőzés és az egészségmegőrzés szokásainak alakítása,
- a gyermek fejlődéséhez és fejlesztéséhez szükséges egészséges és biztonságos környezet biztosítása,
- a környezet védelméhez és megővéséhez kapcsolódó szokások alakítása, a környezettudatos magatartás megalapozása,
- megfelelő szakemberek bevonásával,
- a szülővel, az óvodapedagógussal együttműködve,
- speciális gondozó, prevenció és korrekció testi, lelki nevelési feladatok ellátása. [5]

Magyarországon a fenntartó szempontjából különböző óvodatípusok működnek. Leggyakoribb a napköziotthonos, azaz az egész napos ellátást biztosító óvoda. Az óvodáknak fenntartótól függetlenül az Óvodai nevelés országos alapprogramját kell betartaniuk nevelési programjukban. Hazánkban a legtöbb óvoda önkormányzati fenntartású, de léteznek egyházi, alapítványi, munkahelyi és magánóvodák, valamint egyesületi óvodák is. A szülőknek joga van a szabad intézményválasztáshoz. [6]

Az óvodát ellátó védőnő az óvodai tevékenysége során elsősorban közösségi gondozást végez. Azokra a feladatokra helyezi a hangsúlyt, amelyek a gyermekek egészségének megőrzését, fejlesztését, a közösségbe való beilleszkedést segítik. Krónikus beteg gyermek óvodai integrációját segíti, támogatja. A gyermek egyéni gondozásának színtere a területi védőnői körzet.

Az óvodai védőnői tevékenységet valamennyi védőnői diplomával rendelkező védőnő elláthatja, támogatható az iskolavédőnők óvoda védőnői feladatokkal történő megbízása is.

Az óvodáskorú gyermekek óvodai intézményben történő gondozását az egészségügyi törvény 1. cím: egészségfejlesztés, valamint ifjúság-egészségügyi gondozás fejezetei írják elő, valamint az alapellátásról szóló törvény, amely a gyermekek nevelési-oktatási intézményben történő orvosi és védőnői ellátását tartalmazza. A részletszabályokat ágazati szintű rendeletek írják elő.

2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai irányelv alapvető célcsoportja az óvodákban védőnői gondozást végző védőnők. Az egészségügyi szakmai irányelv igyekszik a napi gyakorlatukhoz a legújabb bizonyítékokra épülő szakmai ajánlásokat tenni. További célja, hogy a szakmai vezetők részére áttekinthető irányvonalat mutasson az óvodába járó gyermekek személyi higiéniájának és fejtevésségének szűrését, egészségnevelését végző szakemberek szolgáltatásainak tervezéséhez, fejlesztéséhez. Javasolható továbbá az óvodapedagógusoknak, a szülőknek is, akik az irányelv elolvasásával tájékoztatást kapnak a védőnők által végzett óvodai egészségfejlesztő tevékenységekről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	National Institute for Health and Care Excellence
Cím:	Obesity in children and young people: prevention and lifestyle weight management programmes
Tudományos szervezet:	National Institute for Health and Care Excellence
Megjelenés adatai:	
Elérhetőség:	https://www.nice.org.uk/guidance/qs94/resources/obesity-in-children-and-young-people-prevention-and-lifestyle-weight-management-programmes-pdf-2098969040581 23 July 2015 [7]

Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	British Heart Foundation National Centre Physical Activity for Children and Young People British Heart Foundation National Centre (BHFNC) for Physical Activity and Health, Loughborough University Published: February, 2019 https://www.ltl.org.uk/wp-content/uploads/2019/02/physical-activity-in-children-and-young-people.pdf [8]
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	National Institute for Health and Care Excellence Learning disabilities and behaviour that challenges: service design and delivery National Institute for Health and Care Excellence Published: 28 March 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ng93/resources/learning-disabilities-and-behaviour-that-challenges-service-design-and-delivery-pdf-1837753480645 [9]
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	National Institute for Health and Care Excellence Faltering growth National Institute for Health and Care Excellence Published: 28 August 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/qs197/resources/faltering-growth-pdf-75545786878405 [10]
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	National Institute for Health and Care Excellence Oral health: local authorities and partners National Institute for Health and Care Excellence Published: 22 October 2014 Surveillance report 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ph55/resources/oral-health-local-authorities-and-partners-pdf-1996420085701 [11]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Dr. Kovács Tamás, Dr. Mezei Éva Zsuzsanna, Csordás Ágnes Katalin, Dr. med. habil. Erhardt Éva, Henter Izabella, Dr. Joubert Kálmán, Dr. Józsa Lajos, Dr. Szabóné Kaj Mónika, Dr. Klujber Valéria, Dr. Kovács Viktória, Prof. Dr. Molnár Dénes, Dr. Müller Katalin Eszter, Dr. Scheiber Dóra, Dr. med. habil. Tomsits Erika, Dr. Újhelyi János, Dr. Zsákai Annamária A tápláltsági állapot szűréséről a gyermek-alapellátásban EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Egészségügyi szakmai irányelve 2022. 06. 29. 2022. EÜK 10. szám https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index [12]
--	--

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Ajánlás1

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvoda vezetőjével, az óvodát ellátó orvossal egyeztetett éves munkatervet kell készítenie, amely tartalmazza az év folyamán kötelezően végzendő feladatokat, tevékenységeket és azok tervezett időpontjait. (D)

Az óvodát ellátó védőnő az óvodában végzendő tevékenysége havi minimum 1 óra, de gyermekek létszámától és szükségleteitől függően több is lehet. Az éves munkatervhez a védőnői feladatok összeállítása, egyeztetése a nevelési-oktatási intézmény egészségfejlesztési programjában meghatározott feladatok figyelembevételével történjen (XI. MELLÉKLET 1.5.1. Védőnői munkaterv minta).

Ajánlás2

Soron kívüli óvodai feladatok ellátását az egyedi készenléti idő és elérhetőség megadásával kell biztosítani. (D)

Az óvodát ellátó védőnő óvodában történő tevékenységének, illetve elérhetőségének időpontja, módja az óvoda faliújságján kerüljön feltüntetésre.

Ajánlás3

A gyermekek személyi higiéniájának és fejtevésségének szűrését a nevelési évhez igazodva szeptemberben, januárban és áprilisban elkülönített helyiségben, egyénileg, a szülők és a gyermekek előzetes tájékoztatását követően kell végezni. (C) [13]

Az óvodát ellátó védőnő feladata a jogszabályban előírt időközökben az óvodás gyermekek személyi higiéniájának, ezen belül a fejtevésség vizsgálata. A szűrővizsgálatokat a tanévkezdést követően, szeptemberben azért kell mielőbb és fokozott figyelemmel elvégezni (majd januárban és áprilisban, a téli és a tavaszi szünetet követően megismételni), mert a csoportba bekerülő egy-egy fejtevéssé gyermek az egész közösséget rövid idő alatt megfertőzheti. A személyi higiéniás és fejtevésségi szűrések kizárólag a betegjogok sérelme nélkül, az emberi jogok tiszteletben tartásával történhetnek, amihez megfelelő helyiség szükséges. Ez lehet a nevelési-oktatási intézmény orvosi rendelője vagy a nevelési-oktatási intézményben a vizsgálat időtartamára esetileg és átmenetileg biztosított egyéb helyiség, illetve a védőnői tanácsadó.

Ajánlás4

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvodai egészségnevelési programok keretében egészségfejlesztési foglalkozásokat ajánlott tartania. (D)

Az egészséges életmódra nevelést a lehető legkorábbi időpontban szükséges megkezdeni. Az egészségnevelés az óvodai nevelési folyamat meghatározó része. Ez azt jelenti, hogy az óvodát ellátó védőnő megalapozó egészségvédelmi tartalmakat választ és azokat a gyermekek életkorának, élethelyzetének megfelelő módon közvetíti a gyermekek felé. A felnőttkori egészség meghatározója a gyermekkorban alkalmazott helyes viselkedésformák, életmódelemek, egészséges attitűdök megtanulása, amelyek hiánya hosszú távú egészségkárosodáshoz vezethetnek. A foglalkozásoknak az alábbi témaköröket ajánlott érinteniük:

- tisztálkodás fontossága az egészség megőrzése érdekében,,
- helyes fogápolás, a fogszuvasodás megelőzéséért,
- az emberi test működése,
- az egészséges táplálkozás jelentősége az egészség megőrzésében,
- mozgás fontossága az egészség megőrzése érdekében,
- káros szenvedélyek hatása egészségünkre,
- alesetek megelőzésének lehetősége.

Ajánlás5

Az óvodát ellátó védőnő a nevelési év kezdetekor lehetőség szerint vegyen részt a szülői értekezleten, ahol a szülők számára tájékoztatást kell adni az óvodában végzendő védőnői munkáról, fel kell hívnia a figyelmet a területileg illetékes védőnőnél történő, valamint házigyermekorvosi/háziorvosi szűrővizsgálatok fontosságára, azok jelentőségére. (D)

A nemzeti köznevelésről szóló törvény kimondja, hogy a szülőnek joga van ahhoz, hogy gyermeke fejlődéséről is részletes és érdemi tájékoztatást kapjon. A szülők akkor tudják gyermekük testi és lelki fejlődését nyomon követni, abban aktívan részt venni, ha elegendő és megfelelő információval rendelkeznek az óvoda életéről, az óvodában történő eseményekről, ideértve az egészségnevelésre, a betegségmegelőzésre és a személyi higiéniára, valamint fejtevésségi szűrésekre vonatkozó tevékenységeket is.

A szülői értekezlet megfelelő fórum arra, hogy a védőnő általános tájékoztatást adjon a szülőknek a végzett tevékenységről és lehetőséget biztosítson az egyéni kérdések, problémák felvetésére is.

Ajánlás6

Az óvodát ellátó védőnőnek egészségmegőrzés témakörben saját kezdeményezése alapján, vagy felkérésre ajánlott egészségnevelés témakörben ismeretbővítő előadást tartania szülői értekezleten, illetve más meghirdetett időpontban. (D)

A gyermekek egészségét érintő, meghatározó témák között ajánlott beszélni a kötelező és választható védőoltásokról is, tekintettel arra, hogy hazánkban is egyre gyakrabban fordul elő a szülők ellenállása.

Ajánlott további témakörök az előadásokhoz:

- egészséges életmódról,
- egészséges táplálkozásról a kisgyermekkorban,
- higiénés szabályokról,
- fertőző betegségekről,
- rendszeres mozgásról, annak jelentőségéről,
- mozgásszervi megbetegedésekről, azok megelőzéséről,
- káros szenvedélyek hatásáról a gyermekekre,
- balesetveszélyes helyzetekről, azok megelőzéséről.

Ajánlás7

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvodában felkérésre vagy saját kezdeményezése alapján ajánlott egészségnevelés témakörben felhívni a figyelmét mind az óvoda vezetésének, mind pedig a szülőknek az óvodáskori fizikai aktivitás megfelelő kielégítésének fontosságára. (C) [8, 14, 15, 16]

A gyermekek fizikai aktivitása a születéstől fokozatosan nő, és ugrásszerűen változik az egyes mozgásfejlődési lépcsők bekapcsolódásával (pl. kúszás, járás, futás). Az aktivitási mintázatot befolyásoló tényezőkkel kapcsolatban Williams és munkatársai [15] egyértelmű pozitív kapcsolatot tártak fel 3-4 éves gyermekek motorikus készség szintje és fizikai aktivitása között. Azt tapasztalták, hogy a mozgásban ügyesebb gyermekek többet és gyakrabban mozognak, mint a kevésbé ügyesek. Eredményük azt sugallja, hogy a fizikai aktivitás szintjének növelésében hatékony eszköz lehet a tudatos készség- és koordinációfejlesztés. Az óvodáskorú gyerekeknek, ébren töltött idejük nagy részére, körülbelül tizenegy órára van szükségük ahhoz, hogy teljesítsék a testmozgás számukra ajánlott mennyiségét.

Ruiz és munkatársai [16] úgy vélik, hogy az ajánlott testmozgásmennyiség elérése érdekében érdemes lehet megfontolni középestől erős intenzitású testmozgások gyakori, rövid ciklusainak beépítését azokon a helyeken, ahol az óvodások ébrenléti idejüket töltik, például az óvodában vagy otthon. A tanulási képességek fejlesztéséhez elengedhetetlen a mozgás, ugyanis az idegrendszer fejlesztésének alapja a motoros fejlesztés.

Ajánlás8

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvodában felkérésre vagy saját kezdeményezése alapján ajánlott egészségnevelés témakörben felhívni az óvoda vezetését, a fenntartót, valamint a szülők figyelmét az óvodáskori szájhigiéné fontosságára. (B) [11, 17]

Magyarországon minden harmadik óvodáskorú gyermeknek fogszuvasodása van. A tejfogak szuvasodása fokozza az új, maradandó fogban kialakuló szuvasodás kockázatát. A megfelelő szájhigiéné kialakítása az egészséges életmódra nevelés egyik alappillére. Ez a feladat az óvodai nevelés kihagyhatatlan része, a helytelen szokások rögzülése a gyermekek egész későbbi életére hatással lehet. Az állandó viselkedési mintaként szolgáló szülők, óvónők kulcsfontosságú szerepet játszanak a napi rutin kialakításában és a szájhigiéné fontosságának megértésében. A gyermekek nagyon fogékonyak az olyan szociális ösztönzésekre, mint a dicséret és a szeretet, és leginkább a szüleik, valamint óvónőik utánzásával tanulnak.

Ajánlás9

Az óvodát ellátó védőnő jelzési kötelezettsége eltérő szomatikus fejlődés és bántalmazás gyanúja esetén. (C) [10, 12, 18, 19, 20]

A gyermekek testmagasságának és testtömegének értékelése az érvényben lévő irányelvek alapján történik.

Az óvodai ellátás során eltérés észlelése esetén jelezni kell a gondozást végző területi védőnőnek, illetve egyeztetni szükséges az óvodát ellátó orvossal.

Amennyiben az óvoda részéről felmerül a gyermek bántalmazásának gyanúja, erről az óvoda vezetője értesíti az óvodát ellátó védőnőt, orvost, a gyermek házi gyermekorvosát/háziorvosát. Amennyiben az óvodát ellátó védőnő észleli a bántalmazást, az érvényben lévő módszertani útmutató alapján értesíti az óvoda vezetőjét és az óvodát ellátó orvost.

Ajánlás10

Az óvodát ellátó védőnő felkérésre (szülő és/vagy óvodapedagógus) segítse a speciális szükségletű és sajátos nevelési igényű gyermekek ellátók közötti kommunikációt, hozzájárulva ezzel a minél előbbi integrációhoz. (C) [9, 21, 22]

Az óvodában a tanulási zavarban szenvedő gyermekek lassabban érnek, lassabban haladnak, mint a velük egykorú társaik. Fejlődési elmaradásaik gyakran csak az iskolába kerülve válnak nyilvánvalóvá. Nyelvi, kifejező beszédképességük, feladatértésük, de szociális készségeik is gyengébbek lehetnek. Figyelmetlenek, teljesítményük ingadozó. Az óvodában megélt sikertelenségeik, kudarcaik hatására ezeknél a gyermekeknél gyakran alakulnak ki viselkedés problémák, jelennek meg agresszív vagy éppen szorongásos viselkedések. Az integrált nevelés során a tanulási és magatartási zavarral, autizmussal és/vagy fogyatékkal élő gyermekek nevelése, fejlesztése az óvodában zajlik, amennyiben a gyermek közösségbe beilleszthető és az óvoda felszereltsége, személyi feltételei lehetővé teszik az integrált nevelést. Az integráció leggyakoribb előnye, hogy a sajátos nevelési igényű gyermek énképe erősödik, nő az önbizalma, fejlődik az alkalmazkodó képessége, jobb lesz a szocializációja. A gyermekek személyisége fejlődik az empátia, a segítőkészség és a tolerancia mindennapi megélésével.

Ajánlás11

Az integráló vagy kizárólag sajátos nevelési igényű gyermekeket ellátó óvoda védőnője a tanév elején tájékozódjon az óvodába újonnan bekerülő gyermekek anamnézisééről, diagnózisáról, integrálhatósági szintjéről, nevelési folyamatáról az óvodapedagógusoktól. (C)

Az óvoda védőnője tanév elején tájékozódjon az óvodába újonnan bekerülő gyermekek anamnézisééről, diagnózisáról, védőoltásairól. A sajátos nevelési igényű gyermekek óvodai ellátása esetén a védőnő tájékozódjon az integrálhatóság szintjéről, a nevelési folyamatról az óvodapedagógustól. A gyermekek egészségi állapotával összefüggő információkat a védőnő ossza meg az óvoda orvosával és egyeztessenek a szükséges óvodaegészségügyi tennivalókról.

Ajánlás12

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvodában a krónikus betegségben szenvedő gyermekekre fokozott figyelmet kell fordítania. (B) [23]

A védőnő a nevelési év kezdetekor tájékozódik arról, hogy az óvodába járók közül van-e krónikus betegségben szenvedő gyermek. Amennyiben van ilyen gyermek, akkor a gyermek betegségével kapcsolatos minden információt ajánlott összegyűjteni és ezek alapján egyéni, a gyermek speciális gondozását figyelembe vevő gondozási tervet kell készíteni. Ennek egészségügyi, mentálhigiénés és pedagógiai részleteit az óvodapedagógusokkal, óvoda orvosával, házigyermekeorvossal/háziorvossal, szülőkkel egyeztetni szükséges.

Ajánlás13

Az óvodát ellátó védőnőnek az óvodában felkérésre vagy saját kezdeményezése alapján ajánlott egészségnevelés témakörben felhívni a figyelmet mind a foglalkozások során, mind a szülői értekezleten az elhízás prevenciók lehetőségeire. (C) [24]

Az elhízás mind a fejlődő, mind a fejlett országokat érintő világjelenség valamennyi kontinensre kiterjedően. A prevalencia drámai növekedését szököárhoz hasonlítják.

Az európai régióban a gyermekkori túlsúly és elhízás előfordulását legpontosabban a WHO Gyermek Tápláltsági Állapot Vizsgálat (WHO Childhood Obesity Surveillance Initiative, WHO COSI) méri. Magyarország az elhízás gyakoriságában a tizenkettedik (12,5%), meghaladva ezzel a vizsgálatban résztvevő országok átlagát (10,6%).

A gyermekkori elhízás prevalenciájának tendenciája is nő. A primer prevenció során az elhízás megelőzése céljából lényeges kiemelni a várandósgondozást, a csecsemőtáplálást, az óvodai, iskolai táplálkozást, oktató-nevelőmunkát, iskolai sportot. Az egészségért való egyéni felelősség kifejtésének a legmegfelelőbb módja az egészségnevelés, lehetőleg már kisgyermek korban, amikor még az egészségkárosító szokások nem alakulnak ki.

Ajánlás14

Amennyiben diabeteses gyermek van az óvodában, az óvodát ellátó védőnő egyeztessen az óvoda dolgozóival az elsősegélynyújtásról diabeteses krízishelyzetben. (C) [25, 26, 27]

A diabeteses gyermek nem sajátos nevelési igényű, hanem sajátos ellátást igénylő gyermek, vagyis a mindennapi ellátási igénye különbözik egészséges társaitól, nevelési igényében nincs eltérés.

1-es típusú cukorbeteg esetében kórosan alacsony vércukorszintet idézhet elő az inzulin túlادagolása, ha például a beteg beadta a szokásos mennyiséget, de nem evett megfelelő mennyiségű ételt, vagy evett ugyan, de intenzív

testmozgás miatt ez az inzulinmennyiség túlzottnak bizonyul. A cukorbetegség mindig magukkal hordják a sürgősségi glukagon injekciójukat, a kiképzett óvodapedagógus ezt beadhatja.

Egyes esetekben magas vércukorszint is előfordulhat 1-es típusú cukorbetegségknél, inzulin hiányában. A ketoacidózis kialakulásával a szervezet a zsíradék raktárak bontásából próbálja fedezni a szükséges energiát és a lebontás során toxikus hatású ketontestek keletkeznek. A ketoacidózis fő tünete az acetonos lehelet, de jellemző ezek mellett a hányinger, hasfájás, szapora, mély légzés is. A hiperglikémia azonnali ellátást igényel. A magas vércukorszint tüneteiről és ezek észlelése esetén az azonnali mentőhívásról az óvoda összes dolgozóját tájékoztatni kell.

Ajánlás15

Amennyiben az óvodában allergiás vagy asztmás gyermek van, úgy az óvodát ellátó védőnőnek tájékoztatnia kell az óvoda dolgozóit azok okairól, kezelési menetéről, a gyógyszerek rendelkezésre állásáról és beadásának fontosságáról. (C) [28]

Az allergia vagy asztma előfordulása gyermekek körében 8–12% közé tehető. Az allergia, asztma előfutára gyakran a csecsemőkori ekcéma.

Az úgynevezett allergiás menetelés következő állomása az ételallergia, majd kisdud- és óvodáskor környékén megjelenhetnek a vírus indukálta asztma, aztán az allergiás eredetű asztma tünetei. Az óvodáskorban már egyre több atópiás gyermeknél fellép a szénanátha, de a legtöbb szénanáthás panasz serdülőkorban és fiatal felnőttkorban figyelhető meg.

Az ismert allergia kezeléséhez előírt gyógyszer az óvodában rendelkezésre kell, hogy álljon. Ennek akut helyzetben történő alkalmazása az óvodapedagógus, a védőnő jelenléte esetén a védőnő feladata.

Ajánlás16

A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges a járványügyi intézkedéseket az óvoda orvosával és az óvoda vezetőjével egyeztetve megvalósítani. (C) [29]

Ajánlás17

Az óvodát ellátó védőnő vegyen részt az egészségnapok, egészséghetek szervezésében, lebonyolításában az óvodai dolgozókkal együtt. (D)

Az óvoda életében a gyermekek számára nagy jelentőségűek azok az események, amelyek az ünnepeken, hétvégéken a szülőkkel együtt kerülnek lebonyolításra (pl. gyermeknap, sportnap, egészségnap). A védőnő számára ez jó lehetőséget biztosít arra, hogy megfigyelje, megismerje a gondozott gyermekeket új helyzetben és jó arra is, hogy személyes kapcsolatot tudjon kialakítani a szülőkkel. Mindez a gyermekek egészséges fejlődésének támogatásához új információkat, lehetőséget nyújt a védőnő számára. [30]

Ajánlás18

Az óvodát ellátó védőnő az óvodában végzett tevékenységeit a dokumentációban köteles rögzíteni. (D)

Az óvodai munka adminisztrációjához az alábbi dokumentumok vezetése szükséges:

- Óvodai csoportösszesítő lap. (XI. MELLÉKLET 1.2.1.)
- A gyermek fejlődésében, egészségi állapotában észlelt eltérések dokumentálása.
- Értesítés a szülő részére gyermeke tetvessége esetén.
- Jelentés a védőnő által az óvodában végzett tevékenységekről, tetvességi vizsgálatokról.

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az óvodába kerülő kisgyermek körültekintő megismerésére, majd fejlődésének folyamatos nyomon követésére, a felmerülő problémák kiszűrésére a jogszabályokban előírtak szerint, illetve szükség esetén alkalmasszerűen kerül sor. Az egészségügyi szakmai irányelv készítőinek javaslata alapján célszerűnek látszik a 3–6 éves, óvodás gyermekek ellátását a főfoglalkozású iskolai védőnők hatáskörébe utalni.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A védőnők képzettségén és a rendelkezésükre álló felszerelésen kívül egyéb képzésre, eszközfejlesztésre nincs szükség. Az óvodában elvégzendő védőnői egészségnevelési, tájékoztatási feladatok megegyeznek az általános iskolában végzett védőnői feladatokkal. Az oktatási intézményben végzett védőnői egészségfejlesztési tevékenység tapasztalatai jól alkalmazhatóak a nevelési intézményekben, amely jelentős támogatást nyújt a minőségi munkavégzéshez.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az esetlegesen felmerülő problémák, kérdések megbeszéléséhez az óvodát ellátó védőnőnek fogadó órát kell biztosítani az óvodapedagógusok és szülők számára.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Óvodai csoportösszesítő lap

2.3. Táblázatok

Nem készültek.

2.4. Algoritmusok

Nem készültek.

2.5. Egyéb dokumentumok

Védőnői munkaterv minta

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- A vizsgált időszakban (szeptemberben, januárban és áprilisban) személyi higiéné- és fejtetvességi szűrésben részesült gyermekek száma és aránya az óvoda teljes gyermeklétszámához. (Célérték: 100%)
- A vizsgált időszakban (a nevelési oktatási tanév) történt egészségnevelési programok, foglalkozások száma és aránya az éves védőnői munkatervben tervezett programok, foglalkozások számához képest. (Célérték: 100%)
- Az egészségnevelési programokon, foglalkozásokon részt vett gyermekek száma és aránya az óvoda teljes gyermeklétszámához. (Célérték: 100%)

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességének lejárta (3 év) előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére a Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat elnöke köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját. A tagozat elnöke kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket. Soron kívüli felülvizsgálatra kerül sor, ha az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban vagy a hazai ellátórendszerben változás következik be.

IX. IRODALOM

- [1.] Dr. Szvatkó Anna, Borovics Brigitta, Eckhardt Dóra, Somlai Beáta, Családbarát Ország Nonprofit Közhasznú Kft: Óvodai fejlődéskövető szűrővizsgálatok rendszere az iskolába lépés idejéig Protokoll *Szűrés fogalma*, 2018 https://gyermekut.hu/pdf/1_2_ovodai_szurovizsgalatok_rendszere_iskolaba_lepes_idejeig.pdf
- [2.] Prof. Fogarasi András, Dr. Altorjai Péter, Kereki Judit: Gyermek-alapellátási útmutató a 0–7 éves korú gyermekek szűrési vizsgálatainak elvégzéséhez, TÁMOP 6.1.4 Koragyermekkori program 2014 <https://docplayer.hu/7023326-Gyermek-alapellatasi-utmutato-a-0-7-eves-koru-gyermekek-szuresi-vizsgalatainak-elvezgesehez-orzagos-tisztifoorvosi-hivatal-budapest-2014.html>
- [3.] New Zealand Guidelines Group (NZGG): osztályzatok meghatározásai. Az Egyesült Államok Megelőző Szolgáltatások Munkacsoportja. 2018. október. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>

- [4.] Központi Statisztikai Hivatal Oktatási adatok, 2019/2020 <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/oktat/oktatas1920/index.html>
- [5.] 363/2012. (XII. 17.) Korm. rendelet az Óvodai nevelés országos alapprogramjáról Hatály: 2021. 02. 15. <https://net.jogtar.hu/getpdf?docid=a1200363.kor&targetdate=&printTitle=363/2012.+%28XII.17.29+Korm.rendelet>
- [6.] Kislexikon: Óvodatípusok <http://www.kislexikon.hu/ovodatipusok.html#ixzz7K2wedMTI>
- [7.] National Institute for Health and Care Excellence Obesity in children and young people: prevention and lifestyle weight management programmes National Institute for Health and Care Excellence 23 July 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs94/resources/obesity-in-children-and-young-people-prevention-andlifestyle-weight-management-programmes-pdf-2098969040581>
- [8.] British Heart Foundation National Centre Physical Activity for Children and Young People British Heart Foundation National Centre (BHFNC) for Physical Activity and Health, Loughborough University Published: February, 2019 <https://www.ltl.org.uk/wp-content/uploads/2019/02/physical-activity-in-children-and-young-people.pdf>
- [9.] National Institute for Health and Care Excellence Learning disabilities and behaviour that challenges: service design and delivery National Institute for Health and Care Excellence Published: 28 March 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng93/resources/learning-disabilities-and-behaviour-that-challenges-service-design-and-delivery-pdf-1837753480645>
- [10.] National Institute for Health and Care Excellence Faltering growth National Institute for Health and Care Excellence Published: 28 August 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs197/resources/faltering-growth-pdf-75545786878405>
- [11.] National Institute for Health and Care Excellence Oral health: local authorities and partners National Institute for Health and Care Excellence Published: 22 October 2014 Surveillance report 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ph55/resources/oral-health-local-authorities-and-partners-pdf-1996420085701>
- [12.] EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Egészségügyi szakmai irányelve: A tápláltsági állapot szűréséről a gyermek-alapellátásban 2022. EÜK 10. szám BM közlemény Érvényes: 2025. 06. 15. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>
- [13.] Országos Epidemiológiai Központ Epinfo Epidemiológiai Információs Hetilap Az Országos Epidemiológiai Központ 3. Módszertani Levele A tetvesség elleni védekezésről 19. évfolyam 2. Különszám 2012. augusztus 10. [http://www.almosvezer.hu/html/oldalak/hasznosdokumentumok/honlap_tetvesseg_epinfo\[1\].pdf](http://www.almosvezer.hu/html/oldalak/hasznosdokumentumok/honlap_tetvesseg_epinfo[1].pdf)
- [14.] Csányi Tamás A fiatalok fizikai aktivitásának és inaktív tevékenységeinek jellemzői (2010) ÚJ PEDAGÓGIAI SZEMLE 1215-1807 1788-2400 60 3-4 115-128, http://epa.oszk.hu/00000/00035/00140/pdf/EPA00035_upsz__2010_3-4_115-128.pdf
- [15.] Williams, H. G. – Pfeiffer, H. A. – O'Neill, J. R. – Dowda, M. – McIver, K. L. – Brown, W. H. – Pate, R. R. (2008): Motor skill performance and physical activity in preschool children. *Obesity*, 16(6), 1421–1426.
- [16.] Rachel M. Ruiz, Dustin Tracy, Evan C. Sommer, Shari L. Barkin: A novel approach to characterize physical activity patterns in preschool-aged children (*Obesity Volume 21, Issue 11 November, 2013 Pages 2197-2203*)
- [17.] Baloghné Dr. Bakk Adrienn, Ponty Erika Soproni Egyetem Benedek Elek Pedagógia Kar - Óvodáskori szájjápolás - egy mikro kutatás tükrében (2017.02.08. doi: 10.24365/ef.v58i1.139)
- [18.] Joubert Kálmán – Zsákai Annamária (2021): Egy régen várt, online elérhető módszertani segédeszköz a gyermekorvosok és védőnők számára – a „KidLongi – ONV2” szoftver (*Anthropológiai Közlemények 62. szám 123–126. o.*)
- [19.] KSH – Népeségstudományi Kutatóintézet Gyermeknövekedés-vizsgálatok <https://www.demografia.hu/hu/csalad-termekenyseg/17-kutatasok-egyenkent/181-gyermekekevedes-vizsgalatok>
- [20.] MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ – A gyermekvédelmi észlelő- és jelzőrendszer működtetése kapcsán a gyermek bántalmazásának felismerésére és megszüntetésére irányuló szektorsemleges egységes elvek és módszertan, Emberi Erőforrások Minisztériuma Gyermekvédelmi és Gyámügyi Főosztálya Emberi Erőforrások Minisztériuma Szociális és Gyermekjóléti Szolgáltatások Főosztálya Szociális és Gyermekvédelmi Főigazgatóság Módszertani Főosztálya
- [21.] 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700051.nm>
- [22.] Bárányné Dr. Jámboi Szilvia, Dr. Horvát-Militity Tünde, Ráczné Török Erzsébet: Tanulók és tanulócsoporthoz megismerése – kiemelt figyelmet igénylő tanulók Szegedi Tudományegyetem <http://www.jgyphk.hu/>

- mentorhalo/tananyag/Tanulk_s_tanulcsoportok_megismerse__kiemelt_figyelmet_ignyl_tanulk/a_tanulsi_zavarok_meghatroza.html
- [23.] NICE National Institute for Health and Care Excellence Autism spectrum disorder in under 19s: support and management Clinical guideline [CG170] Published: 28 August 2013 Last updated: 14 June 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>
- [24.] Dr. Halmy Lászlóné: Az elhízás jelentősége, gazdasági hatásai, prevenciójának jelentőségei (2003) Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központ <http://elhizastudomany.hu/newsite/wp-content/uploads/2015/07/Halmy-E-Az-elh%C3%ADz%C3%A1s-jelent%C5%91s%C3%A9ge...-Folpress-2015.pdf>
- [25.] Tesch Zsanett, Dr. Buzás Norbert: Diabetes Alapítvány a cukorbetegéért lapja SZTE ÁOK, Egészség-gazdaságtani Intézet 2021. 02. 09. <https://diabetes.hu/junior/2020-2/diabeteszes-gyermekek-ovodai-es-iskolai-ellatasa>
- [26.] 2020. EüK. 12. szám EMMI irányelve: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabetes és anyagcserebetegségek Tagozat Egészségügyi szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban Érvényes: 2023. 07. 16. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>
- [27.] Dr. Körner Anna: A szülő- és pedagógusedukáció fontossága a gyermekkori 1-es típusú diabétesz gondozásában Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika 2018. március 21. <https://semmelweis.hu/hirek/files/2018/03/Eduk%C3%A1ci%C3%B3-K%C3%B6rner-Panni-70.pdf>
- [28.] Az Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Szakmai Kollégium Egészségügyi szakmai irányelve: Az asztma diagnosztizálásáról, kezeléséről és gondozásáról Tüdőgyógyászat 59. Érvényes: 2013. december 31. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>
- [29.] 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99800018.nm>
- [30.] 26/1997. (IX. 3.) NM rendelet az iskola-egészségügyi ellátásról <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700026.nm>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Jelen egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozata kezdeményezte a témaválasztási javaslat benyújtásával. A fejlesztőcsoport felkérését követően, a megfelelő dokumentumok kitöltésre és továbbításra kerültek. A fejlesztést többszöri konzultáció, közös, illetve egyéni munka során készítették el. Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés kiindulási alapját a hazai jogszabályi környezet és az egységes klinikumi gyakorlat megteremtése adta. További meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel, a 2006 óta megjelent tudományos bizonyítékokra. Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed adatbázisban fellelhető, az utóbbi 5 év – esetenként 10 év – nyilvántartott publikációi, közleményei alapján történt. A szakirodalom-kutatás során a fejlesztőcsoport a NICE adatbázisban keresett megjelent, adaptálható irányelveket a következő keresőszavak alkalmazásával: children, kindergarten, healthy, healthy eating, health education, development of children. Ezt követően a fellelt szakmai irányelveket áttekintették és kiválasztásra került a magyarországi adaptációra alkalmas újabb egészségügyi szakmai irányelvek köre. A fejlesztőcsoport tagjai megegyeztek abban, hogy az irányelvek ajánlásai közül a témához illeszkedők kerülnek magyar adaptációra – figyelembe véve a hazai viszonyokat, az ellátórendszer sajátosságait és a jelen egészségügyi szakmai irányelv tárgyát, illetve – ahol szükséges – további ajánlásokkal egészítették ki azokat. Minden egyéb állítás/ajánlás a fejlesztőcsoportnak informális konszenzussal kialakított véleményét tükrözi.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az eredeti tanulmányok nem kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelvet kiadó nemzetközi szervezet feldolgozásának eredményét és a szakértők véleményét.

U. S. Preventive Services Task Force módszere került alkalmazásra a bizonyítékok szintjének meghatározásakor. [3]

Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás megváltoztatja.
Elfogadhatóan megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: – a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő; – nem eléggé egybehangzók az eredmények; – az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
Nem vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le. Okok: – vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony; – alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban; – inhomogének a forrástanulmányok; – az eredmények nem általánosíthatók; – nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan; – csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a hivatkozott irányelvek ajánlásait, megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja, de számos szakmai területre saját fejlesztésű ajánlást fogalmazott meg a hazai ellátás gyakorlatára.

New Zealand Guidelines Group (NZGG) által megadott ajánlási rangsort vettük figyelembe az ajánlások erősségének meghatározásakor. [3]

Ajánlások	szint
Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	A
Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	B
Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)	C
Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)	D

5. Véleményezés módszere

Az ellátásban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak az egészségügyi szakmai irányelv tervezet megküldésre került. A kapcsolattartó a visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítette, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak elküldte. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakmai szakértő nem véleményezte az irányelvet.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1.2.1. Óvodai csoportösszesítő lap

Óvodai csoportösszesítő						
Nevelési-oktatási intézmény neve: Tagintézmény neve:				Tanév:		
Sorszám	Név	Születési idő	Anyja neve	Lakcím	TAJ száma	Megjegyzés*

* gondviselő elérhetősége (telefon, elektronikus elérhetőség), házi orvos, területi védőnő neve, elérhetősége, kötelező védőoltásokat megkapta vagy hiányos, sajátos nevelési igény, fokozott óvodaegészségügyi szükséglet, higiéniás eltérés

1.3. Táblázatok

Nem készültek.

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

1.5.1. Védőnői munkatervminta:

VÉDŐNŐI MUNKATERVMINTA

Óvodát ellátó védőnő neve: elérhetősége:
Nevelési-oktatási tanév:/.....

Óvoda neve:

Az óvoda címe:

Tagóvoda címe:

Óvodavezető neve:

Óvodát ellátó orvos neve: elérhetősége:

Óvoda gyermek létszáma:

Óvodai csoportok száma:

SZEPTEMBER:

- Megállapodás az óvoda vezetésével az ellátás rendjéről, elvégzendő szakfeladatokról.
- Fokozott gondozást igénylő óvodások nyilvántartása.
- Óvodai munka és egészségfejlesztési terv készítése, munkaidő-beosztás elkészítése.
- Óvodai egészségügyi adatlap, elkészítése.
- Óvodai csoportok csoportösszesítő adatlapjának összeállítása.
- Negyedéves személyi higiénés és fejtevésségi vizsgálat elvégzése.
- Szülői tájékoztató kiosztása „a fejtevé és a fejtevésség elleni védekezésről”.
- A szülői nyilatkozatok bekérése.

OKTÓBER:

- Szülői értekezleten részvétel és tájékoztatás a védőnő óvodai tevékenységéről.
- Személyi higiénés és fejtevésségi vizsgálat szükség esetén.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

NOVEMBER:

- Személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat szükség esetén.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

DECEMBER:

- Személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat szükség esetén.
- Esedékes oltások ellenőrzése
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása

Témák:

JANUÁR:

- Negyedéves kötelező személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat elvégzése.
- Szülői tájékoztatók a gyermekek egészségéről, fejlődéséről.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

FEBRUÁR:

- Személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat szükség esetén.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

MÁRCIUS:

- Személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat szükség esetén.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

ÁPRILIS:

- Negyedéves kötelező személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat elvégzése.
- Szülői tájékoztatók a gyermekek egészségéről, fejlődéséről, a nyári szünidő programjainak életkori lehetőségeiről, a választás, a nyári időszak egészségvédelmi szempontjairól.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

MÁJUS:

- Személyi higiénés és fejtetvességi vizsgálat szükség esetén.
- Szülői tájékoztatók a gyermekek egészségéről, fejlődéséről, a nyári szünidő programjainak életkori lehetőségeiről, a választás, a nyári időszak egészségvédelmi szempontjairól.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:

JÚNIUS–SZEPTEMBER:

- Igény szerint szülői értekezleten való részvétel.
- Egészségnevelő-egészségfejlesztő foglalkozások tartása.

Témák:**Ellenőrzések:**

- Rendszeresen önállóan (pl. óvodai helyiségek, óvoda környezete, étkeztetés, speciális éterendi szükségletek, higiéné stb). A tapasztaltak alapján, szükség esetén jelzés az óvoda vezetőjének, az óvodát ellátó orvosnak, az óvodapedagógusoknak.
- Egyeztetett időpontokban, óvodavezetővel és orvossal közösen részt vesz az óvodai bejárásokon (az érvényes módszertani előírásoknak megfelelően).

Kelt:

.....

óvodavezető

.....

óvodát ellátó orvos

.....

óvodát ellátó védőnő

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet FoNo VIII-2/2022. sz. közleménye a Szabványos Vényminták VIII. kiadásának módosításáról

A Szabványos Vényminták Gyűjteménye VIII. kiadásának alkalmazásáról szóló 30/2021. (VII. 06.) EMMI rendelet 4. §-a alapján a FoNo VIII. kiadásában a *Cremor aquosus*, *Cremor erythromycini*, *Detergens sulfuratum*, *Emulsio olei jecoris*, *Emulsio olei jecoris composita*, *Jecoris aselli oleum A*, *Oculogutta fluoresceini 0,3%*, *Oculogutta rifampicini*, *Pulvis ad grippam*, *Pulvis analgeticus*, *Pulvis antidoloricus*, *Pulvis antimigrainicus*, *Pulvis antispasmodoloricus*, *Pulvis coffacyli*, *Pulvis coffeini 50 mg*, *Pulvis coffeini 100 mg*, *Pulvis combinatus*, *Pulvis glucosi anhydrici 75 g*, *Solutio cetrimidi 0,1% FoNo VIII.*, *Solutio hexachloropheni 0,5%*, *Suppositorium analgeticum*, *Suppositorium analgeticum forte*, *Suppositorium antimigrainicum*, *Suppositorium metamizoli 100 mg*, *Suppositorium metamizoli 200 mg*, *Suppositorium metamizoli 500 mg*, *Suppositorium spasmolyticum*, *Unguentum antirheumaticum*, *Unguentum arachidis*, *Unguentum dermatoprotectivum pro infante*, *Unguentum glyceroli*, *Unguentum ichtyolsalicylicum*, *Unguentum infantum*, *Unguentum jecoris*, *Unguentum leniens* és az *Unguentum stearini* cikkelyek az alábbiak szerint módosulnak.

A FoNo VIII-nek az OGYÉI jelen közleményével történő módosítása az Egészségügyi Közlönyben történő közzétételt követő 5. naptól alkalmazandó.

FoNo VIII. módosítások

Orvosi cikkely

016/2022/02

Cremor aquosus

(Crem. aquos.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Javallat

Bőrpuhítás, pruritus.

Rp.**Paraffini solidi**

grammata sex (g 6,0)

Paraffini liquidi

grammata decem (g 10,0)

Alcoholis cetylici et stearylici

grammata octo (g 8,0)

Glyceroli 85%

grammata quinque (g 5,0)

Natrii laurilsulfatis**Solutionis conservantis FoNo VIII.**

aa gramma unum (aa g 1,0)

Limonis aetherolei

centigrammata quinque (g 0,05)

Aquae purificatae

ad gramma centum (ad g 100,0)

M. f. cremor.**D.S.: Külsőleg. Bőrlágyító krém. Hűtőszekrényben tartandó!****Fontos tudnivalók**

Limonis aetheroleum nélkül is készíthető „Cremor aquosus sine limonis aetheroleum” névvel.

Hatóanyagok

Paraffinum liquidum: a bőrön vékony réteget képez, a hám pórusait elzárva csökkenti a bőr kiszáradását, elősegíti víztartalmának megőrzését.

Glycerolum 85 per centum: *a lipidek fő alkotóeleme. Erősen higroszkópos. Hidratál. Gátolja a bőrben a felhám kiszáradását.*

Ellenjavallat

A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A készítmény 1,0% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. A készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél kellő klinikai tapasztalat hiányában nem ajánlott. Szembe ne kerüljön, mert szemirritációt okozhat. Sérült bőrfelületre ne kerüljön, mert bőrirritációt okozhat. Citromolaj-tartalma miatt a napon tartózkodást kerülni kell. Irritáló hatás és allergiás reakció előfordulhat. Túlérzékenységi reakciót, contact dermatitist válthat ki.

Mellékhatás

Irritáló hatás és allergiás reakció előfordulhat.

Gyógyszerési cikkely

016/2022/02

Cremor aquosus

(Crem. aquos.)

I. Paraffinum solidum	6,0 g
I. Paraffinum liquidum	10,0 g
I. Alcohol cetylicus et stearylicus	8,0 g
I. Glycerolum 85 per centum	5,0 g
II. Natrii laurilsulfas	1,0 g
III. Solutio conservans FoNo VIII.	1,0 g
III. Limonis aetheroleum	0,05 g
IV. Aqua purificata	ad 100,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészek kb. 70 °C hőmérsékletű olvadékát elegyítjük a II. kb. 65 g vízzel készült, azonos hőmérsékletű oldatával, az emulziót kihűlésig keverjük, majd hozzáadjuk a III. alatti alkotórészeket, és újra összekeverjük. A krémet vízzel 100,0 g-ra kiegészítjük. A 0,05 g Limonis aetheroleum 3 csepp illóolajnak felel meg.

Expedíció

Tubusban vagy téglében.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrlágyító krém. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszerertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Fontos tudnivalók

Limonis aetheroleum nélkül is készíthető „Cremor aquosus sine limonis aetheroleum” névvel.

Hatóanyagok

Paraffinum liquidum: *a bőrön vékony réteget képez, a hám pólusait elzárva csökkenti a bőr kiszáradását, elősegíti víztartalmának megőrzését.*

Glycerolum 85 per centum: *a lipidek fő alkotóeleme. Erősen higroszkópos. Hidratál. Gátolja a bőrben a felhám kiszáradását.*

Javallat

Bőrpuhítás, pruritus

Ellenjavallat

A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A készítmény 1,0% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. A készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél kellő klinikai tapasztalat hiányában nem ajánlott. Szembe ne kerüljön, mert szemirritációt okozhat. Sérült bőrfelületre ne kerüljön, mert bőrirritációt okozhat. Citromolaj-tartalma miatt a napon tartózkodást kerülni kell.

Mellékhatás

Irritáló hatás és allergiás reakció előfordulhat. Túlérzékenységi reakciót, contact dermatitist válthat ki.

Betegájékoztató cikkely

016/2022/02

Cremor aquosus

(Crem. aquos.)

Javallat

Bőrpuhító, száraz bőr okozta viszketés elleni krém.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g krémben**

0,1 g Folyékony paraffin: *a bőrön vékony réteget képez, a hám pórusait elzárva csökkenti a bőr kiszáradását, elősegíti víztartalmának megőrzését.*

0,05 g 85%-os Glicerín: *a lipidek fő alkotóeleme. Erősen higroszkópos. Hidratál. Gátolja a bőrben a felhám kiszáradását.*

Egyéb összetevők: szilárd paraffin, cetil-sztearil-alkohol, nátrium-lauril-szulfát, metil-parahidroxibenzoát, 96%-os etanol, tisztított víz, citromolaj.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőlegesen alkalmazandó. A paraffinnak fontos tulajdonsága, hogy a bőrt befedve annak nedvességét megtartja. Így a krém alkalmazása különösen előnyös idős betegek száraz, gyakran erősen viszkető bőrének kezelésére. Szükség esetén citromolaj (limonis aetheroleum) nélkül is elkészíthető „Cremor aquosus sine limonis aetheroleum” névvel.

Ellenjavallat

A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. A készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél kellő klinikai tapasztalat hiányában nem ajánlott. Szembe ne kerüljön, mert szemirritációt okozhat. Sérült bőrfelületre ne kerüljön, mert bőrirritációt okozhat. Citromolaj-tartalma miatt a napon tartózkodást kerülni kell.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Bőrizgató hatás és allergiás reakció előfordulhat. Túlérzékenységi reakciót, bőrgyulladást válthat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

018/2022/02



Cremor erythromycini

(Crem. erythromycin.)

Dermatologicum. Acne elleni készítmény.

ATC besorolás: antiinfektivumok az acne kezeléséhez – eritromicin, kombinációk D10AF52.

Javallat

Acne vulgaris.

Rp.

Erythromycini

gramma semis (g 0,5)

Acidi salicylici

gramma unum (g 1,0)

Sulfuris praecipitati

grammata quinque (g 5,0)

Cremoris aquosi sine limonis aetheroleo

ad grammata quinquaginta (ad g 50,0)

M. f. cremor.

D.S.: Külsőleg. Krém. Hűtőszekrényben tartandó! [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.]

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz.

Hatóanyagok

Erythromycinum: baktériumok fehérjeszintézisét gátló szélesspektrumú makrolid antibiotikum. Hatását főleg a Gram-pozitív mikroorganizmusokra fejt ki, gátolja azok növekedését. Az eritromicinnek nemcsak baktériumellenes, hanem gyulladáscsökkentő hatása is van.

Acidum salicylicum: keratolyticus és fungicid hatású.

Sulfur praecipitatum: enyhe dezinficiáló, antimikrobás hatás. A bőr felső rétegében lévő keratinnal reakcióba lépve fejt ki hámlasztó hatását.

Ellenjavallat

Mély cystás vagy nem gyulladásos laesiók kezelése, eritromicin- és szalicilat-túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,87% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatásokat észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Ilyenkor nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítmény alkalmazása javasolt. Egyéb bőrszárazságot okozó gyógyszerrel vagy kozmetikummal együttes alkalmazása kerülendő (hámlás), egyéb acne elleni lokális készítmény alkalmazása legalább 1 óra különbséggel történjen. A krém szembe vagy nyálkahártyára (orr, száj) ne kerüljön. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen ne alkalmazzuk.

Kölcsönhatás

Phototerapia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Bőrön hámlás, bőrpír, ritkán bőrszárazság vagy pikkelyesedés szemben csípő, égető érzés, viszketés. Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Nagy bőrfelületről a szalicilsav és a kén jelentős mennyiségben abszorbeálódik, így szisztémás mérgezést, máj- és vesekárosodást okozhat.

Gyógyszerészeti cikkely

018/2022/02



Cremor erythromycini

(Crem. erythromycin.)

I. Erythromycinum	0,5 g
I. Acidum salicylicum	1,0 g
I. Sulfur praecipitatum	5,0 g
II. Cremor aquosus sine limonis aetheroleo	ad 50,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészeket dörzsmozsárban homogenizáljuk, majd a II. kis részleteivel szuszpendáljuk a poranyagot. A Cremor aquosus sine limonis aetheroleo összetétele a Cremor aquosus vényelőíratban található.

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Krém. Hűtőszekrényben tartandó. [A vényen szereplő adagolás.]

Eltartás gyógyszerertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum. Acne elleni készítmény.

ATC besorolás: antiinfectivumok az acne kezelésére D10AF52.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz.

Hatóanyagok

Erythromycinum: baktériumok fehérjeszintézisét gátló szélesspektrumú makrolid antibiotikum. Hatását főleg a Gram-pozitív mikroorganizmusokra fejti ki, gátolja azok növekedését. Az eritromicinnek nemcsak baktériumellenes, hanem gyulladáscsökkentő hatása is van.

Acidum salicylicum: keratolyticus és fungicid hatású.

Sulfur praecipitatum: enyhe dezinficiáló, antimikrobás hatás. A bőr felső rétegében lévő keratinnal reakcióba lépve fejti ki hámlasztó hatását.

Javallat

Acne vulgaris.

Ellenjavallat

Mély cystás vagy nem gyulladásos laesiók kezelése, eritromicin- és szalicilát-túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,87% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatásokat észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Ilyenkor nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítmény alkalmazása javasolt. Egyéb bőrszárazságot okozó gyógyszerrel vagy kozmetikummal együttes alkalmazása kerülendő (hámlás), egyéb acne elleni lokális készítmény alkalmazása legalább 1 óra különbséggel történjen. A krém szembe vagy nyálkahártyára (orr, száj) ne kerüljön. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen ne alkalmazzuk.

Kölcsönhatás

Phototerapia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Bőrön hámlás, bőrpír ritkán bőrszárazság vagy pikkelyesedés, szemben csípő, égető érzés, viszketés. Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Nagy bőrfelületről a szalicilsav és a kén jelentős mennyiségben abszorbeálódik, így szisztémás mérgezést, máj és vesekárosodást okozhat.

Betegájékoztató cikkely

018/2022/02



Cremor erythromycini

(Crem. erythromycin.)

Javallat

Akne (faggyúmirigy-gyulladás) kezelésére alkalmas krém.

Összetétel

Hatóanyagok 1 g krémben

0,01 g Eritromicin: szélesspektrumú antibiotikum, melynek nemcsak baktériumellenes, hanem gyulladáscsökkentő hatása is van.

0,02 g Szalicilsav: hámlasztó és gombaellenes hatással rendelkezik.

0,1 g Lecsapott kén: enyhe fertőtlenítő, baktériumellenes és hámlasztó hatású.

Egyéb összetevők: szilárd paraffin, folyékony paraffin, cetil-sztearil-alkohol, 85%-os glicerín, nátrium-lauril-szulfát, metil-parahidroxibenzoát, 96%-os etanol, tisztított víz.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Külsőlegesen alkalmazandó. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Mély tisztás, vagy nem-gyulladásos hámsérülések kezelése. Eritromicin- és szalicilat-túlérzékenység.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatásokat észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Egyéb bőrszárazságot okozó gyógyszerrel vagy kozmetikummal együttes alkalmazása kerülendő. Más akne (faggyúmirigy-gyulladás) elleni helyi hatású készítmény alkalmazása legalább 1 óra különbséggel történjen. A krém szembe vagy nyálkahártyára (orr, száj) ne kerüljön. Tartósan, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen nem alkalmazható.

Kölcsönhatás

Fototerápia előtt nem alkalmazható.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Bőrön hámlás, bőrpír, ritkán bőrszárazság vagy pikkelyesedés, szemben csípő, égető érzés, viszketés jelentkezhet. Enyhén bőrizgató hatású, így bőrgyulladást okozhat.

Nagy bőrfelületről jelentős hatóanyag-mennyiség felszívódik, így általános mérgezési tüneteket, máj- és vesekárosodást okozhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

028/2022/02

Detergens sulfuratum

(Deterg. sulf.)

Dermatologicum. Antiseborrhoicum.

ATC besorolás: gyógyszamponok – kénvegyületek D11AC08.

Javallat

A hajás fejbőr seborrhoeája.

Rp.

Sulfuris praecipitati

grammata decem (g 10,0)

Alcoholis cetylici et stearylici

grammata duo (g 2,0)

Natrii laurilsulfatis

grammata viginti quattuor (g 24,0)

Xanthani gummi

centigrammata viginti (g 0,20)

Glyceroli 85%

ad grammata centum (ad g 100,0)

M. f. cremor.

D.S.: Külsőleg. Gyógyszeres sampon.

Fontos tudnivalók

A haját szappannal (samponnal) és vízzel lemossuk, majd a készítmény 2-3 babszemnyi mennyiségével és meleg vízzel a hajon dús habot képzünk. Kb. 5 perc után a habot vízzel leöblítjük, és a kezelést megismétljük. Végül a haját vízzel gondosan öblítjük. A kezelést két héten át hetenként két ízben, ezt követően hetenként, vagy 10 naponként végezzük.

Hatóanyagok

Sulfur praecipitatum: enyhe dezinficiáló, antimikrobás hatású. A bőr felső rétegében lévő keratinnal reakcióba lépve fejt ki hámlasztó hatását.

Figyelmeztetés

Alkalmazásakor szembe, szájnyalakártyára ne kerüljön, mivel a nyálkahártyákon irritáló hatású. Egyszerre nagy bőrfelületet a készítménnyel nem szabad kezelni, mert mérgezést, máj- és vesekárosodást okozhat. A készítmény 24% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben mellékhatásokat észlel, a kezelést hagyja abba és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatás

Bőrizgalom, hyperaemissio előfordulhat.

Gyógyszerészeti cikkely

028/2022/02

Detergens sulfuratum

(Deterg. sulf.)

I. Natrii laurilsulfas	24,0 g
I. Glycerolum 85 per centum	63,8 g
I. Alcohol cetylicus et stearylicus	2,0 g
II. Xanthani gummi	0,20 g
III. Sulfur praecipitatum	10,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészeket melegítéssel homogenizáljuk, majd az elegyet a II. hozzáadása után csomómentesre keverjük. A III. alatti alkotórészt a 40–50 °C-ra lehűtött eleggyel szuszpendáljuk, majd a kenőcsöt kihűlésig keverjük.

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Gyógyszeres sampon.

Dermatologicum. Antiseborrhoicum.

ATC besorolás: gyógyszeres samponok – kénvegyületek D11AC08.

Fontos tudnivalók

A haját szappannal (samponnal) és vízzel lemossuk, majd a készítmény 2-3 babszemnyi mennyiségével és meleg vízzel a hajon dús habot képzünk. Kb. 5 perc után a habot vízzel leöblítjük, és a kezelést megismételjük. Végül a haját vízzel gondosan öblítjük. A kezelést két héten át hetenként két ízben, ezt követően hetenként, vagy 10 naponként végezzük.

Hatóanyagok

Sulfur praecipitatum: *enyhe dezinficiáló, antimikrobás hatású. A bőr felső rétegében lévő keratinnal reakcióba lépve fejt ki hámlasztó hatását.*

Javallat

A hajás fejbőr seborrhoeája.

Figyelmeztetés

Alkalmazásakor szembe, szájnyálkahártyára ne kerüljön, mivel a nyálkahártyákon irritáló hatású. Egyszerre nagy bőrfelületet a készítménnyel nem szabad kezelni, mert mérgezést, máj- és vesekárosodást okozhat. A készítmény 24% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben mellékhatásokat észlel, a kezelést hagyja abba és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatás

Bőrizgalom, hyperaemiasio előfordulhat.

Betegájékoztató cikkely

028/2022/02

Detergens sulfuratum

(Deterg. sulf.)

Javallat

A hajás fejbőrön kialakuló seborrhoea (korpás fejbőr) kezelésére alkalmas gyógyszeres sampon.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g samponban**

0,1 g Lecsapott kén: *enyhe fertőtlenítő, baktériumellenes és hámlasztó hatású.*

Egyéb összetevők: nátrium-lauril-szulfát, 85%-os glicerín, cetil-sztearil-alkohol, xantán gumi.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

A haját szappannal (samponnal) és vízzel lemossuk, majd a készítmény 2-3 babszemnyi mennyiségével és meleg vízzel a hajon dús habot képzünk. Kb. 5 perc után a habot vízzel leöblítjük, és a kezelést megismételjük. Végül a haját vízzel gondosan öblítjük. A kezelést két héten át hetenként két ízben, ezt követően hetenként, vagy 10 naponként végezzük.

Figyelmeztetés

Alkalmazásakor szembe, szájnyálkahártyára ne kerüljön, mivel a nyálkahártyákon izgató hatású. Kiterjedt bőrfelületen káros hatások – mérgezés, máj- és vesekárosodás – esetleges kialakulása miatt nem alkalmazható. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben mellékhatásokat észlel, a kezelést hagyja abba és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Bőrizgalom, bőrvörösség előfordulhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

032/2022/02

Emulsio olei jecoris

(Emuls. ol. jecor.)

Roborans.

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Javallat

A- és D-vitamin, valamint többszörösen telítetlen zsírsavak pótlására. Rachitis, osteomalatia, keratomalattia, reconvalescentia esetén.

Rp.**Iecoris aselli olei**

grammata centum (g 100,0)

Vanillini

centigramma unum (g 0,01)

Limonis aetherolei

centigrammata viginti septem (g 0,27)

Saccharini natrici

centigrammata quinquaginta (g 0,50)

Acidi citrici monohydrici**Tincturae saponariae****Solutionis conservantis FoNo VIII.**

aa gramma unum (aa g 1,0)

Mucilaginis hydroxyaethylcellulosi FoNo VIII.

grammata nonaginta duo (g 92,0)

Aquae purificatae

ad grammata ducenta (ad g 200,0)

M. f. emulsio.**D. ad vitrum fuscum.**

S.: Naponta 5-10 ml-t kevés vízzel elkeverve étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó! Használat előtt felrázandó!

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Fontos tudnivalók

1 ml készítmény 300-1250 NE A-vitamint és 30-125 NE D3-vitamint tartalmaz. Rachitis, osteomalattia esetén az orvos egyedi adagolást írhat elő.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, hipercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hipervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt.

Kölcsönhatás

Magnézium-tartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesiaemia kialakulásának veszélye. Magas dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hypercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Gyógyszerési cikkely

032/2022/02

Emulsio olei jecoris

(Emuls. ol. jecor.)

I. Tinctura saponariae	1,0 g
I. Vanillinum	0,01 g
I. Solutio conservans FoNo VIII.	1,0 g
I. Limonis aetheroleum	0,27 g
I. Mucilago hydroxyethylcellulosi FoNo VIII.	92,0 g
II. Saccharinum natricum	0,50 g
II. Acidum citricum monohydricum	1,0 g
III. Iecoris aselli oleum	100,0 g
IV. Aqua purificata	ad 200,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészek elegyében a II. alatti alkotórészek homogén keverékét rázogatással feloldjuk úgy, hogy a szacharint előtte elporítjuk. A folyadékban a III-at 4-5 kb. egyenlő részletben, erőteljes összerázással emulgeáljuk. Az emulzió tömegét a IV-kel 200 g-ra kiegészítjük. A 0,27 g Limonis aetheroleum 15 csepp illóolajnak felel meg.

Expedíció

Sötét üvegben, adagolókanállal.

Szignatúra

Naponta 5-10 ml-t kevés vízzel elkeverve étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó. Használat előtt felrázandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.**Roborans.**

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Fontos tudnivalók

1 ml készítmény 300-1250 NE A-vitamint és 30-125 NE D₃-vitamint tartalmaz. Rachitis, osteomalatia esetén az orvos egyedi adagolást írhat elő.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.

Javallat

A- és D-vitamin, valamint többszörösen telítetlen zsírsavak pótlására. Rachitis, osteomalatia, keratomalattia, reconvalescentia esetén.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, hipercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hipervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt.

Kölcsönhatás

Magnézium-tartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesiaemia kialakulásának veszélye. Magas dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hypercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Orvosi cikkely

033/2022/02

Emulsio olei jecoris composita

(Emuls. ol. jecor. comp.)

Roborans.

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Javallat

A- és D-vitamin, valamint többszörösen telítetlen zsírsavak pótlására. Rachitis, osteomalattia, keratomalattia, reconvalescentia esetén.

Rp.**Emulsionis olei jecoris FoNo VIII.**

grammata centum et octoginta (g 180,0)

Acidi ascorbici

gramma unum (g 1,0)

Tricalcii phosphatis

grammata decem (g 10,0)

Aquae purificatae

ad grammata ducenta (ad g 200,0)

M. f. emulsio.

D.S.: Naponta 10 ml-t vízzel elkeverve, étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó! Használat előtt felrázandó!

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Fontos tudnivalók

1 ml készítmény kb. 270-1125 NE A-vitamint, 27-113 NE D3 vitamint, 5 mg C-vitamint és 50 mg kalcium-foszfátot (18-20 mg kalcium) tartalmaz. Rachitis, osteomalattia esetén az orvos egyedi adagolást írhat elő.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.

Acidum ascorbicum: C-vitamin. A szervezet ellenállóképességét növeli, a sebgyógyulást elősegíti, a capillaris permeabilitást szabályozza.

Tricalcii phosphas: foszfát- és kalciumpótlás.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, hipercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hipervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt.

Kölcsönhatás

Magnézium-tartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesiaemia kialakulásának veszélye. Nagy dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hipercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nöhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Gyógyszerészeti cikkely

033/2022/02

Emulsio olei jecoris composita

(Emuls. ol. jecor. comp.)

I. Acidum ascorbicum	1,0 g
I. Tricalcii phosphas	10,0 g
II. Emulsio olei jecoris FoNo VIII.	180,0 g
III. Aqua purificata	ad 200,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészek homogén keverékét a II-kal eldörzsöljük és a szuszpenzió tömegét a III-kal 200 g-ra kiegészítjük, végül erőteljesen összerázzuk.

Expedíció

Sötét üvegben vagy műanyag tartályban, adagolókanállal.

Szignatúra

Naponta 10 ml-t vízzel elkeverve, étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó. Használat előtt felrázandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.**Roborans.**

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Fontos tudnivalók

1 ml készítmény kb. 270-1125 NE A-vitamint, 27-113 NE D₃-vitamint, 5 mg C-vitamint és 50 mg kalcium-foszfátot (18-20 mg kalcium) tartalmaz. Rachitis, osteomalatia esetén az orvos egyedi adagolást írhat elő.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.

Acidum ascorbicum: C-vitamin. A szervezet ellenállóképességét növeli, a sebgyógyulást elősegíti, a capillaris permeabilitást szabályozza.

Tricalcii phosphas: foszfát- és kalciumpótlás.

Javallat

A- és D-vitamin, valamint többszörösen telítetlen zsírsavak pótlására. Rachitis, osteomalatia, keratomalattia, reconvalescentia. esetén.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, hipercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hypervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt.

Kölcsönhatás

Magnézium-tartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesiaemia kialakulásának veszélye. Nagy dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hipercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Orvosi cikkely

053/2022/02

Iecoris aselli oleum

(Iecor. aselli ol.)

Roborans.

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Javallat

D-vitamin-hiányos állapotok kezelésére.

Rp.**Iecoris aselli olei**

grammata ducenta (g 200,0)

D. ad vitrum fuscum.

S.: Naponta 5 ml-t étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó!

Fontos tudnivalók

1 ml készítmény 600-2500 NE A-vitamint és 60-250 NE D₃-vitamint tartalmaz. Üres gyomorra bevétele nem ajánlatos.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.

Ellenjavallat

Hypercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hypervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt. Huzamos alkalmazása esetén gondolni kell az A- és D-hypervitaminosis kialakulásának lehetőségére (hypercalcaemia, hányás, hányinger, hasmenés, dermatitis, száraz nyálkahártyák, viszketés, hajhullás).

Kölcsönhatás

Magnézium-tartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesiaemia kialakulásának veszélye. Nagy dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hipercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Gyógyszerészeti cikkely**053/2022/02****Iecoris aselli oleum**

(Iecor. aselli ol.)

Iecoris aselli oleum 200,0 g

Expedíció

Sötét üvegben, adagolókanállal.

Szignatúra

Naponta 5 ml-t étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Roborans.

ATC besorolás: A- és D-vitamin kombinációi A11CB.

Fontos tudnivalók1 ml készítmény 600-2500 NE A-vitamint és 60-250 NE D₃-vitamint tartalmaz. Üres gyomorra bevétel nem ajánlatos.**Hatóanyagok****Iecoris aselli oleum:** D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.**Javallat**

D-vitamin-hiányos állapotok kezelésére.

Ellenjavallat

Hypercalcaemia, kalcium-tartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-hypervitaminózis, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt. Huzamos alkalmazása esetén gondolni kell az A- és D-hypervitaminosis kialakulásának lehetőségére (hypercalcaemia, hányás, hányinger, hasmenés, dermatitis, száraz nyálkahártyák, viszketés, hajhullás).

Kölcsönhatás

Magnéziumtartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a hypermagnesaemia kialakulásának veszélye. Nagy dózisban adott kalcium tartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú diuretikumokkal való együttadása a hypercalcaemia kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Magas dózisban adott foszfor tartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a hyperphosphataemia veszélye.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Betegájékoztató cikkely**053/2022/02****Iecoris aselli oleum**

(Iecor. aselli ol.)

Javallat

D-vitamin-hiányos állapotok, mint angolkór, csontlágyulás, szaruhártya lágyulás; lábadozás időszaka esetén.

Összetétel**Hatóanyagok****Csukamájolaj:** D- és A-vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj.**Egyéb összetevők:** –.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.
Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

1 ml készítmény 600-2500 NE A-vitamint és 60-250 NE D₃-vitamint tartalmaz. Üres gyomorra bevétele nem ajánlatos.
Alkalmazási mód: naponta 5 ml-t étkezés közben bevenni. Hűtőszekrényben tartandó.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A vér magas kalcium tartalma, kalciumtartalmú vesekő, veseelégtelenség, A- és D-vitaminok túlzott mennyiségű bevétele következtében kialakuló kóros állapot, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne alkalmazzuk együtt más A- és D-vitamint tartalmazó készítményekkel. Vitamin-pótlásra 2 héttől 2 hónapig terjedő ideig alkalmazható. 6 év alatti életkorban alkalmazása nem javasolt. Huzamos alkalmazása esetén gondolni kell az A- és D-vitamin túladagolás lehetőségére (a vér kórosan magas kalcium tartalma, hányás, hányinger, hasmenés, bőrgyulladás, száraz nyálkahártyák, viszketés, hajhullás).

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Magnéziumtartalmú gyógyszerek egyidejű szedése nem ajánlott, mert fennáll a vérben a magas magnéziumszint kialakulásának veszélye. Nagy dózisban adott kalciumtartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú vizelethajtókkal való együttadása a vérben magas kalciumszint kialakulásának veszélye miatt nem ajánlott. Nagy dózisban adott foszfortartalmú készítményekkel együtt adva nőhet a magas foszforszint kialakulásának veszélye.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Gyógyszerési cikkely**079/2022/02****Oculogutta fluoresceini 0,3%**

(Oculogutt. fluorescein. 0,3%)

Fluoresceinum natricum	0,05 g
Natrii hydrogenocarbonas	0,07 g
Aqua ad iniectabilia ad	16,0 g

Készítés

Az elkészült tiszta, sárgászölden fluoreszkáló, úszó és lebegő részecskéktől mentes oldatot egyszer használatos poliéterszulfon membránon (pórusátmérő: ≤ 0,22 μm) mikrobamentesre szűrjük. A membrán integritását ezután a buborékpont-meghatározási vizsgálattal ellenőrizzük.

A sterilizáló kondicionálásához szükséges, elvetendő oldatmennyiség, illetve a szemcsepp előírt tömegének biztosításához az alkotórészeket megnövelt mennyiséggel, a fenti kémiai összetétel szerint kell bemérni. Egynél több adag szemcsepp készítése esetén a további adagokhoz bemért mennyiségek adagonként a következők:

Fluoresceinum natricum	0,03 g
Natrii hydrogenocarbonas	0,045 g
Aqua ad iniectabilia	ad 10,0 g

Expedíció

Az elkészített szemcsepp 10 g-j a sötét, cseppentő feltéttel ellátott steril üveg-, vagy műanyag tartályban.

Szignatúra

Külsőleg. Szemcsepp. Felbontástól számítva 1 napig használható. Hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 1 hét.**Ophthalmicum. Diagnosticum.**

ATC besorolás: diagnosztikumok – fluoreszcein, kombinációk S01JA51.

Fontos tudnivalók

Csak intézetben történő alkalmazásra. *Szokásos alkalmazás:* az érintett szembe addig kell fokozatosan csepegtetni az oldatot, míg a sérült terület megfestődik. A szemcsepp feleslege izotóniás sóoldattal kimosható.

Hatóanyagok

Fluoresceinum natricum: szintetikus előállított vízdékony, finom, nedvszívó por.

Javallat

Cornea horzsolás, sérülés, fekély diagnosztizálása.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A szükséges, legkevesebb oldatot kell alkalmazni. Terhesség és szoptatás idején biztonságos alkalmazása nem bizonyított, ezért csak abban az esetben használható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli. Átmeneti homályos látást okozhat, ezért alkalmazását követően csak akkor lehet járművet vezetni, vagy veszélyes gépekkel dolgozni, ha a látás már kitisztult.

Kölcsönhatás

A mellékhatásként jelentkező vérnyomáscsökkenés a béta-blokkolót (úgy mint atenololt, szotalolt, propranololt, metoprololt, bizoprololt) szedő betegek esetében nagyobb mértékű lehet.

Mellékhatás

Allergiás conjunctivitist, peri-orbitalis oedemát, urticariát, erythrodermát, nagyon ritkán anaphylaxiás reakciót okozhat. Előfordulhat hányinger, hányás, hypotonia.

Gyógyszerési cikkely

088/2022/02

**Oculogutta rifampicini**

(Oculogutt. rifampicin.)

I. Rifampicinum	0,021 g
II. Acidum ascorbicum	0,021 g
III. Natrii dihydrogenophosphas dihydricus	0,06 g
IV. Dinatrii phosphas dodecahydricus	0,80 g
V. Aqua ad iniectabilia	ad 21,0 g

Készítés

A IV. alkotórész V-el készült oldatában oldjuk az I-et. Az oldódás kb. 1-2 órát vesz igénybe, közben 10-15 percenkénti enyhe összerázás szükséges. Az oldódási folyamat sem melegítéssel, sem a hatóanyag részecskeméretének csökkentésével nem gyorsítható. Az elkészített oldathoz hozzáadjuk a II., majd a III. alkotórészt. A komponensek bemérési sorrendjének betartása fontos tényező.

Az elkészült tiszta, narancssárga, úszó és lebegő részecskéktől mentes oldatot egyszer használatos poliéterszulfon membránon (pórusátmérő: $\leq 0,22 \mu\text{m}$) mikrobamentesre szűrjük, majd a lezárt tartályokat haladéktalanul mélyhűtőbe helyezzük. A membrán integritását ezután a buborékpont-meghatározási vizsgálattal ellenőrizzük.

A sterilizáló kondicionálásához szükséges, elvetendő oldatmennyiség, illetve a szemcsepp előírt tömegének biztosításához az alkotórészeket megnövelt mennyiséggel, a fenti kémiai összetétel szerint kell bemérni. Egynél több adag szemcsepp készítése esetén a további adagokhoz bemért mennyiségek adagonként a következők:

Rifampicinum	0,015 g
Acidum ascorbicum	0,015 g
Natrii dihydrogenophosphas dihydricus	0,04 g
Dinatrii phosphas dodecahydricus	0,57 g
Aqua ad iniectabilia	ad 15,0 g

Expedíció

Az elkészített szemcsepp 3-szor 5 g-ját, sötét, cseppentő feltétellel ellátott steril üveg-, vagy műanyag tartályokban.

Szignatúra

Külsőleg. Szemcsepp. [A vényen szereplő adagolás.] Felbontástól számítva 5 napig használható fel. Hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap, mélyhűtőben tárolva.

Ophthalmicum. Rifampicint tartalmazó szemcsepp.

ATC besorolás: szemészeti készítmények – rifampicin S01AA16.

Fontos tudnivalók

Az adagolást és az alkalmazást figyelembe véve 3-szor 5 g oldat felírása javasolt, ami két hétre elegendő mennyiséget jelent. Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: 1-2 cseppet becseppenteni a fertőzés súlyosságától függően 4-8 óránként.* A fagyasztott szemcseppet felhasználás előtt kb. 30 percig legfeljebb 25 °C hőmérsékleten kell tartani, hogy alkalmas legyen a becseppentésre, majd összerázással biztosítani kell, hogy egyenemű, tiszta, részecskéktől mentes oldat kerüljön felhasználásra.

Hatóanyagok

Rifampicinum: a rifampicin makrolid antibiotikum félszintetikus származéka. Baktericid hatású, érzékeny kórokozók RNS-polymerizációjának gátlásával hat. Hatásspektruma kiterjed a Mycobacterium, valamint a Neisseria törzsekre, továbbá Staphylococcus aureus, Chlamydia trachomatis fajokra.

Javallat

A szem rifampicinre érzékeny mikroorganizmusok által okozott fertőzései.

Ellenjavallat

A hatóanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

Esetenként túlérzékenységi reakció alakulhat ki, ilyenkor a kezelést meg kell szakítani. Figyelmeztessük a beteget a lejárati idő pontos betartására, mivel a bomlástermékek között allergén tulajdonságú vegyületek is vannak.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakció is előfordulhat.

Orvosi cikkely

114/2022/02

Pulvis ad grippam

(Pulv. ad grip.)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – paracetamol N02BE01.

Javallat

Influenza, lázas, meghűléses megbetegedések tüneteinek kezelése.

Rp.**Terpini**

centigrammata duo (g 0,02)

Coffeini

centigrammata duo et semis (g 0,025)

Acidi ascorbici

centigrammata tria (g 0,03)

Silicae colloidalis anhydrica

centigrammata tria (g 0,03)

Paracetamoli

gramma semis (g 0,50)

Calcii carbonatis

centigrammata triginta (g 0,30)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: Felnötteknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb hatszor és nem gyakrabban, mint négyóránként.

Fontos tudnivalók

Felnötteknek és 43 kg feletti serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb hatszor és nem gyakrabban, mint négy óránként. 33–43 kg közötti gyermekeknek és serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb négyszer és nem gyakrabban, mint négy óránként. Alkalmazásának időtartama nem haladhatja meg a 7 napot. Orvosi felügyelet nélkül 3 napnál tovább nem alkalmazható.

Hatóanyagok

Terpinum: *bronchus szekréciót fokozó expectorans.*

Coffeinum: *psychostimuláns.*

Acidum ascorbicum: *másnéven C-vitamin; antioxidáns, fontos szerepet játszik a szervezet számos élettani folyamatának befolyásolásában, így az immunreakciók erősítésében.*

Paracetamolum: *láz- és fájdalomcsillapító. A prosztaglandin bioszintézis gátlása útján fejt ki hatását.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Jelentős máj- és veseműködési zavar. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. 12 év alatti életkor, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Ezért alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Paracetamolt tartalmaz. A készítmény más, paracetamol-tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető. Más paracetamol-tartalmú készítményekkel történő egyidejű alkalmazása túladagoláshoz vezethet.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevételével zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisai is májkárosodást okozhatnak. Probenecid: gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propanterlin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Alkoholfogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram

és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Nagy adagban tachycardia, extrasystole alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, tremor. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a koffein toxikus felhalmozódásához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Gyógyszerési cikkely

114/2022/02

Pulvis ad grippam

(Pulv. ad grip.)

Terpinum	0,20 g
Coffeinum	0,25 g
Acidum ascorbicum	0,30 g
Silica colloidalis anhydrica	0,30 g
Paracetamolum	5,0 g
Calcii carbonas	3,0 g

10 db osztott porra

Expedíció

Cerátzacskóban, kartondobozban.

Szignatúra

Felnőtteknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb hatszor és nem gyakrabban, mint négyóránként.

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – paracetamol N02BE01.

Fontos tudnivalók

Felnőtteknek és 43 kg feletti serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb hatszor és nem gyakrabban, mint négy óránként. 33–43 kg közötti gyermekeknek és serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb négyszer és nem gyakrabban, mint négyóránként. Alkalmazásának időtartama nem haladhatja meg a 7 napot. Orvosi felügyelet nélkül 3 napnál tovább nem alkalmazható.

Hatóanyagok

Terpinum: *bronchus szekréciót fokozó expectorans.*

Coffeinum: *psychostimuláns.*

Acidum ascorbicum: *másnéven C-vitamin; antioxidáns, fontos szerepe játszik a szervezet számos élettani folyamatának befolyásolásában, így az immunreakciók erősítésében.*

Paracetamolum: *láz- és fájdalomcsillapító. A prosztaglandin bioszintézis gátlása útján fejt ki hatását.*

Javallat

Influenza, lázas, meghűléses megbetegedések tüneteinek kezelése.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Jelentős máj- és veseműködési zavar. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. 12 év alatti életkor, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Ezért alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb,

májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Paracetamolt tartalmaz. A készítmény más, paracetamol-tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető. Más paracetamol-tartalmú készítményekkel történő egyidejű alkalmazása túladagoláshoz vezethet.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. Probenecid: gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Alkoholfogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álomságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Nagy adagban tachycardia, extrasystole alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, tremor. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a koffein toxikus felhalmozódásához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Betegájékoztató cikkely

114/2022/02

Pulvis ad grippam

(Pulv. ad grip.)

Javallat

Láz, meghűléses megbetegedés tüneti kezelése.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

0,02 g Terpin: a légutak nyák elválasztását fokozó köptető.

0,025 g Koffein: a központi idegrendszer működését élénkítő szer.

0,03 g Aszkorbinsav: másnéven C-vitamin, antioxidáns, fontos szerepe játszik a szervezet számos élettani folyamatának befolyásolásában, így az immunreakciók. erősítésében.

0,50 g Paracetamol: láz- és fájdalomcsillapító.

Egyéb összetevők: kalcium-karbonát, vízmentes koloid szilícium-dioxid.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Felnőtteknek és 43 kg feletti serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb hatszor és nem gyakrabban, mint négy óránként. 33–43 kg közötti gyermekeknek és serdülőknek szükség esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb négyszer és nem gyakrabban, mint négyóránként. Alkalmazásának időtartama nem haladhatja meg a 7 napot. Orvosi felügyelet nélkül 3 napnál tovább nem alkalmazható.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Jelentős máj- és veseműködési zavar. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Ritkán allergiás reakciók: bőrpír, csalánkiütés, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: csökkent fehérvérsejtszám, a vérlemezkék számának csökkenése, a csontvelő által termelt valamennyi sejt számának drasztikus csökkenése. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. 12 év alatti életkor, terhesség, szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Ezért alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek Paracetamol-t tartalmaz. A készítmény más, paracetamol-tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető. Más paracetamol-tartalmú készítményekkel történő egyidejű alkalmazása túladagoláshoz vezethet.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és fokozott pajzsmirigy működés esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes altatók, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus anyagcsere-termékeinek képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. Probenecid: gátolja a paracetamol lebontását, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Véralvadásgátlókkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Alkohol-fogyasztás növeli a paracetamol májkárosító hatását.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívrítmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelő orvosát vagy gyógyszerészét.

Ritkán allergiás reakciók: bőrvörösödés, csalánkiütés, nyálkahártya duzzanat; nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: csökkent fehérvérsejt szám, a vérlemezkék számának csökkenése, a csontvelő által termelt valamennyi sejt számának drasztikus csökkenése. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre. Nagy adagban szapora pulzus, szívritmuszavar alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek,

álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a koffein toxikus felhalmozódásához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

117/2022/02

Pulvis analgeticus

(Pulv. analg.)

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BB52.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Rp.

Coffeini

centigrammata quinque (g 0,05)

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata quadraginta quinque (g 0,45)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: Fájdalom vagy láz esetén 1 vagy 2 port bevenni, legalább 6 órás időközönként. Este csak 1 por, naponta összesen legfeljebb 4 por vehető be.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki.*

Ellenjavallat

Koffein és pirazon-származékok iránti túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Analgetikus asztma szindróma. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramegkezelni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevételével zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Metamizol

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismertén kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

- A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását.
- A koffein dóziszfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmosságot és szellemi lassúságot.
- A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2-inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják).
- A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását.
- Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos.
- A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét.
- A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását.
- A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arhythmiaival, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Gyógyszerési cikkely

117/2022/02

Pulvis analgeticus

(Pulv. analg.)

Coffeinum 0,5 g

Metamizolum natricum monohydricum 4,5 g

10 db osztott porra

Expedíció

Cerátkapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

Fájdalom vagy láz esetén 1 vagy 2 port bevenni, legalább 6 órás időközönként. Este csak 1 por, naponta összesen legfeljebb 4 por vehető be.

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BB52.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.*

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Ellenjavallat

Koffein és pirazon-származékok iránti túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Analgetikus asztma szindróma. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban),

a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újakezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Metamizol

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszer-kombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

- A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását.
- A koffein dóziszfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álomságot és szellemi lassúságot.
- A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2-inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják).
- A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását.
- Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos.
- A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét.
- A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását.
- A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplaszticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínéződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzson, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemeken, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki. A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Betegájékoztató cikkely

117/2022/02

Pulvis analgeticus

(Pulv. analg.)

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítására alkalmazható por, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

0,05 g Koffein: központi idegrendszeri izgató hatása van.

0,45 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.

Egyéb összetevők: –.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Szokásos adagja: Fájdalom vagy láz esetén 1 vagy 2 port bevenni, legalább 6 órás időközönként. Este csak 1 por, naponta összesen legfeljebb 4 por vehető be. A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Koffein- és pirazon-származékok iránti túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve a kórelőzményében szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Heveny gyomor- és nyombélfekély, nyelőcső reflux. Fájdalomcsillapítókkal és reumaellenes szerekkel szembeni túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Súlyos máj- vese- és szívelégtelenség. Terhesség harmadik harmada. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény egyik hatóanyaga, a metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni.

- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképtelenségekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

Terhesség első és második harmadában csak orvosi javaslatra, egyéb terápia hiányában alkalmazható.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy-működés esetén, és időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiatalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Különösen fontos a kezelőorvos tájékoztatása, ha Ön az alábbi gyógyszereket szedi:

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- acetilszalicilsav: az acetilszalicilsav (ASA) vérlemezkékre gyakorolt hatása csökkenhet. Ha Ön a szíve védelmére alacsony adagban szedi az acetilszalicilsavat, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e ezt a gyógyszert, és egyúttal szorosabb megfigyelés alatt tarthatja Önt.
- bupropion (depresszió kezelésére szolgáló vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer),

- véralvadásgátló gyógyszerek (szájon át szedett antikoagulánsok),
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- lítium (mentális betegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. paracetamol),
- benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek),
- cimetidin (gyomorsavtermelést gátló szer), szájon át szedett fogamzásgátlók, ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók), diszulfiram (alkoholról leszoktató szer),
- nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- metadon [tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére],
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimus (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák),
- szertralin (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezkék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr és nyálkahártya elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei:* az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *vérlemezke-szám csökkenés (thrombocytopenia) tünetei:* fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vérsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A *súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei:* hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogásérzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

119/2022/03



Pulvis antidoloricus

(Pulv. antidolor.)

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BA51.

Javallat

Fájdalomcsillapítás.

Rp.

Ethylmorphini hydrochloridi

centigrammata duo (g 0,02)

Coffeini

centigrammata quinque (g 0,05)

Paracetamoli

centigrammata triginta (g 0,30)

Acidi acetylsalicylici

gramma semis (g 0,50)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.]

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. Szokásos adagolás: fájdalom esetén 2-3-szor 1 port bevenni, legfeljebb 10 napon át.

Hatóanyagok

Ethylmorphini hydrochloridum: centrális támadáspontú köhögés- és fájdalomcsillapító.

Coffeinum: psychostimulans.

Paracetamolum: láz- és fájdalomcsillapító. A prosztaglandin-szintézis főleg központi idegrendszeri gátlásával fejt ki analgetikus és antipyretikus hatását.

Acidum acetylsalicylicum: fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a trombocita aggregációt is.

Ellenjavallat

A hatóanyagokkal szembeni túlérzékenység, obstructiv légzészavar, légzőközpont depresszió, glaucoma, acut has, gátolt gyomorürülés. Reflux oesophagitis, activ ulcus pepticus. Haemophilia, haemorrhagiás megbetegedések. Kifejezett máj- és veseműködési zavar, krónikus alkoholfogyasztás. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Ismert CYP 4502D6 gyorsan metabolizáló betegek esetében alkalmazása ellenjavallt. Terhesség, szoptatás időszaka. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók esetén. Óvatosság szükséges asthmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált hypertensio esetén. A készítmény a psychomotoros teljesítményt befolyásolhatja, alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni vagy balesetveszéllyel járó munkát végezni tilos. Alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Tartós használata, még a szokásos adagok esetén is haematologiai, vese-, vagy májkárosodást okozhat. Ezért figyelmeztessük a beteget, hogy folyamatosan 10 napnál hosszabb ideig orvosi ellenőrzés nélkül ne szedje. A paracetamolnak az előírtnál nagyobb adagban történő alkalmazása során

veseműködési zavar és májkárosodás, nagy adagban letális, irreversibilis májszövet necrosis jöhet létre, ezért különösen fontos a túladagolás elkerülése. Más paracetamol-tartalmú készítménnyel történő egyidejű alkalmazása kerülendő. Huzamos alkalmazás esetén hozzászokás alakulhat ki. A szalicilát-érzékenység ritkán örökletes lehet. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav és az etilmorfin a szoptatott csecsemőben kumulálódhat és toxikus tüneteket okozhat. Gyermekkorban vírusos infekcióban szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívarrhythmia, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknél, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin) mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. A probenid gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét, a metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. A gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. A gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Az alkoholfogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérum szalicilát-koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok/egyéb vérlemezke-aggregációt/haemostasist gátló szerek továbbá a sulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfipirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxicam plasma koncentrációját.

Más gyógyszerek és nagyobb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttdávása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a glomeruláris filtráció, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen nagy adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Depresszió, légzésdepresszió, hypotensio, bradycardia, icterus, myosis. Nagy dózisban tachycardia, extrasystole alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, tremor. Beszűkült májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlik, ami toxikus kumulációhoz vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja. Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya-duzzanat. Nagyon ritkán csontvelőt érintő allergiás reakciók: pancytopenia, leukocytopenia, thrombocytopenia. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja. Fülzúgást, émelygést, hányingert, székrekedést, szédülést, álmodást okozhat.

Gyógyszerési cikkely**119/2022/03****Pulvis antidoloricus**

(Pulv. antidolor.)

Ethylmorphini hydrochloridum 0,20 g**Coffeinum** 0,50 g**Paracetamolum** 3,0 g**Acidum acetylsalicylicum** 5,0 g

10 db osztott porra

Expedíció

Cerátkapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

[A vényen szereplő adagolás.]

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BA51.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. Szokásos adagolás: fájdalom esetén 2-3-szor 1 port bevenni, legfeljebb 10 napon át.

Hatóanyagok**Ethylmorphini hydrochloridum:** centrális támadáspontú köhögés- és fájdalomcsillapító.**Coffeinum:** psychostimulans.**Paracetamolum:** láz- és fájdalomcsillapító. A prosztaglandin-szintézis főleg központi idegrendszeri gátlásával fejt ki analgetikus és antipyretikus hatását.**Acidum acetylsalicylicum:** fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a trombocita aggregációt is.**Javallat**

Fájdalomcsillapítás.

Ellenjavallat

A hatóanyagokkal szembeni túlérzékenység, obstructív légzőszavar, légzőközpont depresszió, glaucoma, acut has, gátolt gyomorürülés. Reflux oesophagitis, activ ulcus pepticus. Haemophilia, haemorrhagiás megbetegedések. Kifejezett máj- és veseműködési zavar, krónikus alkoholfogyasztás. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Ismert CYP 4502D6 gyorsan metabolizáló betegek esetében alkalmazása ellenjavallt. Terhesség, szoptatás időszaka. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés*Gyermekek elől gondosan el kell zárni.*

Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók esetén. Óvatosság szükséges asthmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált hypertensio esetén. A készítmény a psychomotoros teljesítményt befolyásolhatja, alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni vagy balesetveszéllyel járó munkát végezni tilos. Alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetén, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Tartós használata, még a szokásos adagok esetén is haematologiai, vese-, vagy májkárosodást okozhat. Ezért figyelmeztessük a beteget, hogy folyamatosan 10 napnál hosszabb ideig orvosi ellenőrzés nélkül ne szedje. A paracetamolnak az előírtnál nagyobb adagban történő alkalmazása során veseműködési zavar és májkárosodás, nagy adagban letális, irreversibilis májszövet necrosis jöhet létre, ezért különösen fontos a túladagolás elkerülése. Más paracetamol-tartalmú készítménnyel történő egyidejű alkalmazása kerülendő. Huzamos alkalmazás esetén hozzászokás alakulhat ki. A szalicilát-érzékenység ritkán örökletes lehet. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav és az etilmorfin a szoptatott csecsemőben kumulálódhat és toxikus tüneteket okozhat. Gyermekekben vírusos fertőzésben szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívarrhythmia, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknél, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja.

A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin) mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. A probenid gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét, a metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. A gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. A gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Az alkoholfogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérum szalicilát-koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok/egyéb vérlemezke-aggregációt/haemostasis gátló szerek továbbá a sulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfinpirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxicam plasma koncentrációját.

Más gyógyszerek és nagyobb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázatai: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttdása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a glomeruláris filtráció, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Depresszió, légzésdepresszió, hypotensio, bradycardia, icterus, myosis. Nagy dózisban tachycardia, extrasystole alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, tremor. Beszűkült májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlik, ami toxikus kumulációhoz vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja. Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya-duzzanat. Nagyon ritkán csontvelőt érintő allergiás reakciók: pancytopenia, leukocytopenia, thrombocytopenia. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja. Fülzúgást, émelygést, hányingert, székrekedést, szédülést, álmoságot okozhat.

Betegájékoztató cikkely

119/2022/03



Pulvis antidoloricus

(Pulv. antidolor.)

Javallat

Fájdalomcsillapításra alkalmazható por.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db porban**

0,02 g Etilmorfín-hidroklorid: központi idegrendszeri támadásközpontú köhögés- és fájdalomcsillapító.

0,05 g Koffein: központi idegrendszeri izgató hatású.

0,30 g Paracetamol: láz- és fájdalomcsillapító.

0,50 g Acetilszalícilsav: fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a vérelemek összecsapódását.

Egyéb összetevők: –.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Ha az orvos másképp nem rendeli szokásos adagja: fájdalom esetén naponta 2-3-szor 1 port bevenni, legfeljebb 10 napon át.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, légzészavar, légzőközpont depresszió, zöldhályog, heveny hasi fájdalom, gátolt gyomorürülés. Nyelőcső reflux, aktív gyomorfekély. Vérékenység, vérzéses megbetegedések. Kifejezett máj- és veseműködési zavar, paracetammal szembeni túlérzékenység, idült alkoholfogyasztás. Ismert CYP 4502D6 gyorsan metabolizáló betegek esetében alkalmazása ellenjavallt. Terhesség, szoptatás időszaka. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Óvatosan alkalmazandó gyomor-bélrendszeri panaszok, a gyomornyálkahártya károsodása esetén. Óvatosság szükséges asztmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált magasvérnyomás esetén. A készítmény a pszichés teljesítményt befolyásolhatja, alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni vagy balesetveszéllyel járó munkát végezni tilos! Alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegségek esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Huzamos alkalmazás esetén hozzászokás alakulhat ki. Tartós használata, még a szokásos adagok esetén is haematológiai, vese-, vagy májkárosodást okozhat. Ezért folyamatosan 10 napnál hosszabb ideig orvosi ellenőrzés nélkül ne szedje. A paracetamolnak az előírtnál nagyobb adagban történő alkalmazása során veseműködési zavar és májkárosodás, nagy adagban súlyos, visszafordíthatatlan májszövet károsodás jöhet létre, ezért különösen fontos a túladagolás elkerülése. Más paracetamol-tartalmú készítménnyel történő egyidejű alkalmazása kerülendő. A szalicilat-érzékenység ritkán örökletes lehet. Az anyatejbe átjutó acetilszalícilsav és az etilmorfín a szoptatott csecsemőben felhalmozódhat és toxikus tüneteket okozhat. Gyermekekben vírusos fertőzésben szenvedőknél (nagyon ritkán) súlyos, hányással járó tünetegyüttest (Reye-szindrómát) okozhat.

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívritmuszavar, bizonyos szívbetegségek, így pl. heveny bal szívfél-elégtelenségben, fokozott pajzsmirigy működés esetén, súlyos májkárosodás esetén, időseknél, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes altatók, epilepszia ellenes szerek, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin) mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. A probenid gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét, a metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. A gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Vérlevedésgátlókkal együtt adva a protrombin-idő megnyúlhat. Az alkoholfogyasztás növeli a paracetamol májkárosító hatását.

Acetilszalícilsav

Az alkohol fokozza a gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat. Dipiridamol, metoklopramid, metoprolol növeli a vérben a szalicilát-csúcskoncentrációt. A kortikoszteroidok csökkentik a vérben a szalicilát-koncentrációt és növelik a gyomor-bélrendszeri vérzések, valamint a fekély kialakulásának kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza a véralvadásgátlók, vérrögoldók, egyéb vérlemezke-összecsapódást, csontvelő-károsító hatást gátló szerek, továbbá a szulfonilurae típusú vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, a metotrexát, a fenitoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfinpirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxikam plazma koncentrációját. Más gyógyszerek és nagyobb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin koncentrációja a vérben. Lítium és barbiturátok együttdadása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott vizelethajtók esetén csökkenhet a veseműködés a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a veseműködés, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívritmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önénél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Depresszió, légzésdepresszió, vérnyomáscsökkenés, sárgaság, pupillaszűkület. Nagy dózisban szapora pulzus, szívritmuszavar alakulhat ki. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Beszűkült májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlik, ami toxikus felhalmozódáshoz vezethet.

Esti bevétele az alvást zavarhatja. Ritkán allergiás reakciók: bőrpír, csalánkiütés, nyálkahártya-duzzanat. Nagyon ritkán: csontvelőt érintő allergiás reakciók: a vérben valamennyi sejtfeleség számának csökkenése. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja. Fülzúgást, émelygést, hányingert, székrekedést, szédülést, álmodást okozhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

120/2022/02



Pulvis antimigrainicus

(Pulv. antimigrain.)

Antimigrainicum.

ATC besorolás: migrain-ellenes szerek – ergot alkaloidok N02CA.

Javallat

Enyhe és közepes erősségű akut migrénes roham.

Rp.

Ergotamini tartratis

milligramma unum (g 0,001)

Coffeini

centigrammata sex (g 0,06)

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata quadraginta (g 0,40)

M. f. pulvis.**Dentur tales doses No decem (X).**

D.S.: [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.] **Csak felnőtteknek!**

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás:* migrénes roham esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 4 por alkalmazható, legalább 6 órás időközönként. A készítmény két napnál hosszabb ideig nem szedhető. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Ergotamini tartras: alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érsűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.

Coffeinum: psychostimuláns.

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával, a hatóanyagok származékaival továbbá más analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Angina pectoris, hypertensio súlyos esetei, coronaria elégtelenség, tachycardia, ischémiás szívbetegségek. Perifériás érbetegségek. Terhesség, szoptatás. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis, anaemia, károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Hyperthyreosis. Phobia. Sepsis. Glaucoma. Stroke. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, hepaticus porphyria, 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A beteget figyelmeztetni kell, hogy amennyiben tünetei 2 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, újra orvosához kell fordulnia. A metamizolt a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknek a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újakezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Gyógyszer okozta májkárosodás

Metamizollal kezelt betegeknek a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknek, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknek a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknek, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknek az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Ergotamin-tartalma miatt a készítmény a szerotonin agonistákkal csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óvatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin dependencia miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – ún. akkomodációs zavar, álmoság – gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevételével zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Ergotamin tartalma miatt

Együttadása kerülendő: az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érszűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vasoconstrictio megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ergotamin-tartalma miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal, (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin-tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin-tartalmú készítmény az elhúzódó vasospasticus reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimptomimetikumok, allopurinol, cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfonpirazon.

Metamizol tartalma miatt

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknek, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav

thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizol alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein tartalma miatt

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacín, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmodás, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, akkomodációs zavarok, hányinger, hányás, hasi fájdalmak, szájszárazság, obstipáció, vizeletürítési nehézségek, gyengeség, lokális ödéma, szomjúság-érzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrkiütések, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, shock, ehhez kapcsolódóan verejtékezés szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, agranulocytosis (igen ritkán) előfordulhat. A kezelést azonnal fel kell függeszteni a vasoconstrictio szimptomáinak megjelenésekor. Érzékeny betegeknél, súlyos fertőzésekben, máj, vese vagy perifériás vascularis betegségben szenvedők az akut vagy krónikus mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúságérzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, bőrkiütés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlérzékenység esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy cyanosissal, izomfájdalmakkal. Végül gangrena fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán myocardialis infarktus is jelentkezhet.

Túladagolás kezelése

Hánytatás, gyomormosás, aktív szén alkalmazása a felszívódás csökkentése érdekében. A túladagolás mindkét formájában fontos a keringés fenntartása azért, hogy megelőzzük a gangrena kialakulását, intravénás infúzióban nitroprusszid-nátriumot, heparint és dextran 40-et kell adni, minimalizálva a thrombosis veszélyét. Az ischaemiás fájdalmakra fájdalomcsillapító adása javasolt.

Metamizol okozta mellékhatások

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein okozta mellékhatások

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Gyógyszerési cikkely

120/2022/02



Pulvis antimigrainicus

(Pulv. antimigrain.)

Ergotamini tartras* **0,010 g**

Coffeinum **0,60 g**

Metamizolum natricum monohydricum **4,0 g**

10 db osztott porra

*0,10 g 10%-os mannitos porhígításból mérve.

Expedíció

Cerátzacskóban, kartondobozban.

Szignatúra

[A vényen szereplő utasítás.] Csak felnőtteknek.

Antimigrainicum.

ATC besorolás: migrain-ellenes szerek – ergot alkaloidok N02CA.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás:* migrénes roham esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 4 por alkalmazható, legalább 6 óras időközönként. A készítmény két napnál hosszabb ideig nem szedhető. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Ergotamini tartras: Alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érsűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.

Coffeinum: *psychostimuláns.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki.*

Javallat

Enyhe és közepes erősségű akut migrénes roham.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával, a hatóanyagok származékaival továbbá más analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Angina pectoris, hypertensio súlyos esetei, coronaria elégtelenség, tachycardia, ischémiás szívbetegségek. Perifériás érbetegségek. Terhesség, szoptatás. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis, anaemia, károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Hyperthyreosis. Phobia. Sepsis. Glaucoma. Stroke. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, hepaticus porphyria, 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A beteget figyelmeztetni kell, hogy amennyiben tünetei 2 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, újra orvosához kell fordulnia. A metamizolt a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Gyógyszer okozta májkárosodás

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén

a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Ergotamin-tartalma miatt a készítmény a szerotonin agonistákkal csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óvatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin dependencia miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – ún. akkomodációs zavar, álmoság – gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Ergotamin tartalma miatt

Együttadása kerülendő: az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érszűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vasoconstrictio megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ergotamin-tartalma miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal, (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin-tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin-tartalmú készítmény az elhúzódó vasospasticus reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimptomimetikumok, allopurinol, cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfinpirazon.

Metamizol tartalma miatt

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocytá-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság

szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein tartalma miatt

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmodás, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, akkomodációs zavarok, hányinger, hányás, hasi fájdalmak, szájszárazság, obstipáció, vizeletürítési nehézségek, gyengeség, lokális ödéma, szomjúság-érzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrkiütések, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, shock, ehhez kapcsolódóan verejtékezés, szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, agranulocytosis (igen ritkán) előfordulhat. A kezelést azonnal fel kell függeszteni a vasoconstrictio szimptomáinak megjelenésekor. Érzékeny betegeknél, súlyos fertőzésekben, máj, vese vagy perifériás vascularis betegségben szenvedők az akut vagy krónikus mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúság-érzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, bőrkiütés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlerzékenység esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy cyanosissal, izomfájdalmakkal. Végül gangrena fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán myocardialis infarktus is jelentkezhet.

Túladagolás kezelése

Hánytatás, gyomormosás, aktív szén alkalmazása a felszívódás csökkentése érdekében. A túladagolás mindkét formájában fontos a keringés fenntartása azért, hogy megelőzzük a gangrena kialakulását, intravénás infúzióban nitroprusszid-nátriumot, heparint és dextran 40-et kell adni, minimalizálva a thrombosis veszélyét. Az ischaemiás fájdalmakra fájdalomcsillapító adása javasolt.

Metamizol okozta mellékhatások

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikusanaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrpír, bőrpír és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemén, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitiszt, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein okozta mellékhatások

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Betegtájékoztató cikkely

120/2022/02



Pulvis antimigrainicus

(Pulv. antimigrain.)

Javallat

Enyhe és közepes erősségű heveny migrénes roham.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

1,0 mg Ergotamin-tartarát: alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érszűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.

0,06 g Koffein: a központi idegrendszer működését serkenti.

0,40 g Metamizol-nátrium-monohidrát: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Az anyatejbe kiválasztódik.

Egyéb összetevők: mannit.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. *Ha az orvos másképp nem rendel szokásos adagja:* migrénes roham esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 4 por alkalmazható, legalább 6 órás időközönként. A készítmény két napnál hosszabb ideig nem szedhető. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával, a hatóanyagok származékaival továbbá más fájdalomcsillapítókkal és reuma elleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Súlyos vese- és máj- és szívbetegségek, szívtáji szorító fájdalom, magas vérnyomás súlyos esetei, koszorúér elégtelenség, szapora szív működés, a szív vérellátási zavara következtében kialakuló betegségek. Perifériás érbetegségek. Terhesség, szoptatás. Alacsony fehérvérsejtszám (< 1500/mm³), illetve a kórtörténetben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis, károsodott csontvelő működés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy vérképzőszervi károsodások, vérszegénység. Pajzsmirigy-túlműködés. Kóros félelem. Vérmérgezés. Zöldhályog. Sztroke. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, a hemoglobin lebontás örökletes zavara. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Metamizol

Metamizol-tartalmú gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

A metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös- és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképződésekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A metamizol tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknél, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

Metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy-működés esetén, és időseknél, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

A készítmény ergotamin-tartalma miatt szerotonin receptort izgató gyógyszerekkel csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óvatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin függőség miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – a szem alkalmazkodási zavara, álmoság – gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Ergotamin tartalma miatt

Együttadása kerülendő: az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érszűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vazokonstrikció megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy az ergotamin-tartalom miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin-tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin-tartalmú készítmény, az elhúzódó érszűkítő reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimptomimetikumok, allopurinol, cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfinpirazon.

Metamizol tartalma miatt

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyosfokú, kórosan alacsony testhőmérséklet alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát csontvelőkárosító hatása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav vérlemezke összecsapódást gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, szív-érrendszeri betegségek megelőzése céljából szedik. A pirazon-származékok csoportja kölcsönhatásba léphet szájon át szedett véralvadásgátlókkal, kaptoprillel, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatja a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

A metamizol erősítheti az alkohol hatását. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Fogamzásgátlók, fenobarbitál, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Koffein tartalma miatt

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacín (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívritmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmoság, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, a szem alkalmazkodási zavara, hányinger, hányás, hasi fájdalmak, szájszárazság, szorulás, vizeletürítési nehézségek,

gyengeség, helyileg szöveti vizenyő, szomjúság-érzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrküütések, gyors és gyenge pulzus, vérnyomáscsökkenés, sokk, ehhez kapcsolódóan verejtékezés, szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, a fehérvérsejtszám drasztikus csökkenése (igen ritkán). A kezelést azonnal fel kell függeszteni az érszűkítés okozta tünetek megjelenésekor. Érzékeny betegek, súlyos fertőzésekben, máj, vese vagy perifériás érbetegségben szenvedők a heveny vagy idült mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúságérzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, vérnyomás csökkenés, bőrküütés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlérzékenységi esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy a bőr kékes elszíneződésével, izomfájdalmakkal. Végül üszkösödés fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán szívinfarktus is jelentkezhet.

Metamizol okozta mellékhatások

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezkék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr- és nyálkahártya-elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A vérlemezke-szám csökkenés (thrombocytopenia) tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vérsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívritmuszavar, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomáscsökkenés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Koffein okozta mellékhatások

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogásérzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

121/2022/02



Pulvis antispasmodoloricus

(Pulv. antispasmodolor.)

Spasmolyticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Javallat

Egyéb kezelésre nem reagáló visceralis görcs, dysmenorrhoeás fájdalmak.

Rp.

Belladonnae folii extracti sicci normati

centigrammata quattuor (g 0,04)

Papaverini hydrochloridi

centigrammata sex (g 0,06)

Metamizoli natrici monohydrici

gramma semis (g 0,50)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.]

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: görcsös fájdalom esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órák időközönként.* Szükség esetén ethylmorphini hydrochloridummal rendelhető, pl. Adde ad pulverem singulum, ethylmorphini hydrochloridi centigrammata unum (g 0,01). Elkészíthető Belladonnae folii extractum siccum normatum nélkül is Pulvis antispasmodoloricus sine extractum belladonnae néven is. Laktózt tartalmaz. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Belladonnae folii extractum siccum normatum: *anticholinerg hatású.*

Papaverini hydrochloridum: *a papaverin az ópium vízben oldódó sója, görcsoldó hatású. A Ca⁺⁺ csatornák gátlásával közvetlenül a simaizomsejtekre hatva reversibilisen csökkenti az izomtónust. Spasmolyticus hatásában foszfodieszterázgátló hatása is szerepet játszik. Oldja a gyomor-bél traktus görcseit, a pylorus spasmust, az epekólikát, hatásos a vizeletvezetőrendszer görcsös állapotaiban. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a coronaria-áramlást. A szívizom ingerlékenységét csökkenti, negatív chronotrop-hatású.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg az idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.*

Ellenjavallat

Atropinnal és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnel és pirazon-származékokkal szembeni ismert túlérzékenység, Granulocytopenia (< 1500/mm³), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, anaemia. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. AV-block, myocardialis infactus acut szakasza, coronaria sclerosis. Terhesség. Szoportatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemzugú glaucoma.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszer a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek néhány napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, ismételten orvoshoz kell fordulni.

Extractum belladonnae siccum

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Prostata hyperplasia, csökkent gastrointestinalis motilitas, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dózisfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchiale-ban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekinteni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás*Extractum belladonnae siccum*

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagónizálja.

Papaverin

A levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulása növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav trombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL- koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Anticoncipiensek, fenobarbital, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás*Extractum belladonnae siccum*

Palpitatio, erős psychomotoros izgalom, akkomodációs zavarok, torokszárazság, bőrkütiés.

Papaverin

Nausea, gyengeség, szédülés, álmosság, fejfájás, arrhythmia, izzadás, anorexia, bőr kipirulás, idiosyncrasiás hepatikus reakció.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívűdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatűnetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiűtés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is öltethetnek, generalizált csalánkiűtéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-

szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitiszt, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Gyógyszerési cikkely

121/2022/02



Pulvis antispasmodolicus

(Pulv. antispasmodolor.)

Belladonnae folii extractum siccum normatum 0,40 g

Papaverini hydrochloridum 0,60 g

Metamizolum natricum monohydricum 5,0 g

10 db osztott porra

Expedíció

Cerátkapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

[A vényen szereplő adagolás.]

Spasmolyticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: görcsös fájdalom esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 óras időközönként.* Szükség esetén ethylmorphini hydrochloridummal rendelhető, pl. Adde ad pulverem singulum, ethylmorphini hydrochloridi centigrammata unum (g 0,01). Elkészíthető Belladonnae folii extractum siccum normatum nélkül is Pulvis antispasmodolicus sine extractum belladonnae néven is. Laktózt tartalmaz. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Belladonnae folii extractum siccum normatum: anticholinerg hatású.

Papaverini hydrochloridum: a papaverin az ópium vízben oldódó sója, görcsoldó hatású. A Ca^{++} csatornák gátlásával közvetlenül a simaizomsejtekre hatva reversibilisen csökkenti az izomtónust. Spasmolyticus hatásában foszfodieszterázgátló hatása is szerepet játszik. Oldja a gyomor-bél traktus görcseit, a pylorus spasmust, az epekólikát, hatásos a vizeletvezetőrendszer görcsös állapotaiban. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a coronaria-áramlást. A szívizom ingerlékenység csökkenti, negatív chronotrop-hatású.

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg az idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.

Javallat

Egyéb kezelésre nem reagáló visceralis görcs, dysmenorrhoeás fájdalmak.

Ellenjavallat

Atropinnal és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnal és pirazon-származékokkal szembeni ismert túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/mm^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, anaemia. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. AV-block, myocardialis infactus acut szakasza, coronaria sclerosis. Terhesség. Szoportatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemzugú glaucoma.

Figyelmeztetés

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek néhány napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, ismételten orvoshoz kell fordulni.

Extractum belladonnae siccum

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Prostata hyperplasia, csökkent gastrointestinalis motilitas, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchiale-ban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramegkezelni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert,

nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás

Extractum belladonnae siccum

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagonizálja.

Papaverin

A levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulása növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL- koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Anticoncipiensek, fenobarbital, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Extractum belladonnae siccum

Palpitatio, erős psychomotoros izgalom, akkomodációs zavarok, torokszárazság, bőrkütiítés.

Papaverin

Nausea, gyengeség, szédülés, álmosság, fejfájás, arrhythmia, izzadás, anorexia, bőr kipirulás, idiosyncrasiás hepatikus reakció.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szűritás, heves szívűdobogás és a végűtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatűnetek (viszketés, égű érzés, kipirosodás, csalánkiűtiés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztűrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók

súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A *súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók* tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájbán, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemén, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Betegájékoztató cikkely

121/2022/02



Pulvis antispasmodoloricus

(Pulv. antispasmodolor.)

Javallat

Simaizom-görcs, menstruációs fájdalmak.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

0,04 g Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat: görcsoldó hatású.

0,06 g Papaverin-hidroklorid: *oldja a gyomor-bél traktus, a gyomorszáj görcseit, az epekólikát, hatásos a húgyúti rendszer görcsös állapotaiban, valamint a menstruáció alatt jelentkező görcsös fájdalomban. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a koronária-átáramlást. A szívizom ingerlékenységét és a pulzusszámot csökkenti.*

0,50 g Metamizol-nátrium: *erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Az anyatejbe kiválasztódik.*

Egyéb összetevők: –.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Az alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Laktózt tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Ha az orvos másképp nem rendeli szokásos adagja: görcsös fájdalom esetén 1 port bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 óras időközönként. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Atropin- és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnel és pirazon-származékokkal, továbbá más fájdalomcsillapítókkal és reuma elleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Alacsony fehérvérsejtszám ($<1500/\text{mm}^3$), illetve az kórtörténetben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, vérszegénység. Aktív pepticus ulcus. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Szívizom ingervezetési zavar, szívizom infarktus heveny szakasza. Koszorúér meszesedés.

A hemoglobin lebontás örökletes zavara. Terhesség. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemzugú zöldhályog.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Jóindulatú prosztata megnagyobbodás, a gyomor-bélrendszer működési zavara, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

Metamizol-tartalmú gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

A metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös- és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképződésekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

A metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagonizálja.

Papaverin

A Levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva, a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulásának kockázata növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyosfokú, kórosan alacsony testhőmérséklet alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát csontvelőkárosító hatása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilsalicilsav vérlemezke-összecsapódást gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilsalicilsavat kis adagban, szív-érrendszeri betegségek megelőzése céljából szedik. A pirazon-származékok csoportja kölcsönhatásba léphet szájon át szedett véralvadást gátlókkal, kaptoprillel, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatja a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

A metamizol erősítheti az alkohol hatását. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Fogamzásgátlók, fenobarbitál, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Zavaró szívdobogás érzés, erős pszichés izgalom, látási zavarok, torokszárazság, bőrkizútt.

Papaverin

Hányinger, gyengeség, szédülés, álmosság, fejfájás, szívritmuszavar, izzadás, étvágytalanság, bőr kipirulás, allergiás jellegű májkárosító hatás.

Metamizol

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr- és nyálkahártya-elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelemztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *vérlemezke-szám csökkenés (thrombocytopenia) tünetei*: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú véresejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

125/2022/02

Pulvis coffacyli

(Pulv. coffacyl.)

Antineuralgicum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BA51.

Javallat

Fájdalomcsillapítás.

Rp.

Coffeini

centigrammata quinque (g 0,05)

Calcii carbonatis

centigrammata decem (g 0,10)

Acidi acetylsalicylici

gramma semis (g 0,50)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: Fájdalom esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 3-szor, étkezés után.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Acidum acetylsalicylicum: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a trombocytá aggregációt is.*

Calcii carbonas: *antacidum.*

Fontos tudnivalók

Szedése 3-5 napnál hosszabb ideig nem javasolt.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, aktív peptikus ulcus, reflux oesophagitis. Haemophilia, haemorrhagiás megbetegedések. Orális antikoaguláns terápia, methotrexát-terápia, súlyos vesekárosodás, súlyos

májkárosodás, súlyos, kezeletlen szívelégtelenség. 15 év alatti életkor. A terhesség utolsó 3 hónapja. Szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók esetén. Óvatosság szükséges asthmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált hypertensióval. Diabetes esetében interferálhat inzulinval és glucagonnal. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocyta funkció zavar, vérzés). Gyermekekben vírusos fertőzésben szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlterhelés következhet be.

Kölcsönhatás

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plazma szalicilát-csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérumban szalicilát-koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok/ egyéb vérlemezke-aggregáció/ haemostasis gátló szerek, továbbá a szulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenecid és a szulfonilpirazon hatása csökken. Úgyisnt csökkenti az indometacin és piroxicam plazmakoncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttes alkalmazása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztatahormon-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a glomeruláris filtráció, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álomságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagy dózisban tachycardia, szív működési zavarok esetén extrasystole alakulhat ki. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami toxikus kumulációhoz vezethet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, látótérkiesés, tremor. Esti bevétele az alvást zavarhatja. GI zavarok. A gyomor nyálkahártyát irritálja. Fülzúgás, szédülés. Ritkán asthmásoknál, krónikus urticariában szenvedőknél, vagy krónikus rhinitises betegeknél allergiás reakciókat provokálhat.

Gyógyszerészeti cikkely

125/2022/02

Pulvis coffacyli

(Pulv. coffacyl.)

Coffeinum 0,5 g

Calcii carbonas 1,0 g

Acidum acetylsalicylicum 5,0 g

10 db osztott porra

Expedíció

Cerátkapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

Fájdalom esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 3-szor, étkezés után.

Antineuralgicum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BA51.

Fontos tudnivalók

Szedése 3-5 napnál hosszabb ideig nem javasolt.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Acidum acetylsalicylicum: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a trombocita aggregációt is.*

Calcii carbonas: *antacidum.*

Javallat

Fájdalomcsillapítás.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, aktív peptikus ulcus, reflux oesophagitis. Haemophilia, haemorrhagiás megbetegedések. Orális antikoaguláns terápia, methotrexát-terápia, súlyos vesekárosodás, súlyos májkárosodás, súlyos, kezeletlen szívelégtelenség. 15 év alatti életkor. A terhesség utolsó három hónapja. Szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók esetén. Óvatosság szükséges asthmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált hypertensióval. Diabetes esetében interferálhat inzulinnal és glucagonnal. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocita funkció zavar, vérzés). Gyermekkorban vírusos infekcióban szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat. Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás**Acetilszalicilsav**

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma szalicilát-csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérumban szalicilát-koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok/ egyéb vérlemezke-aggregációt/ haemostasis gátló szerek, továbbá a sulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexát, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfonpirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és piroxicam plazmakoncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttdávása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a glomeruláris filtráció, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein

biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagy dózisban tachycardia, szív működési zavarok esetén extrasystole alakulhat ki. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami toxikus kumulációhoz vezethet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, látótérkiesés, tremor. Esti bevétele az alvást zavarhatja. GI zavarok. A gyomor nyálkahártyát irritálja. Fülzúgás, szédülés. Ritkán asthmásoknál, krónikus urticariában szenvedőknél, vagy krónikus rhinitises betegeknél allergiás reakciókat provokálhat.

Betegájékoztató cikkely

125/2022/02

Pulvis coffacyli

(Pulv. coffacyl.)

Javallat

Fájdalomcsillapításra alkalmazható por.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

0,05 g Koffein: *központi idegrendszeri izgató hatása van.*

0,50 g Acetilszalicilsav: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a véralvazást.*

0,1 g Kalcium-karbonát: *gyomorsavmegkötő.*

Egyéb összetevők: –.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Fájdalom esetén 1 port bevenni. Naponta legfeljebb 3-szor, étkezés után. Szedése 3-5 napnál hosszabb ideig nem javasolt.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, heveny gyomor- és nyombélfekély, nyelőcső reflux, súlyos vesekárosodás, súlyos májkárosodás, súlyos, kezeletlen szívelégtelenség. Vérékenység, vérzéses megbetegedések, véralvadást gátló gyógyszerek szedése. 15 év alatti életkor. A terhesség utolsó 3 hónapja. Szoptatás időszaka.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Óvatosan alkalmazandó gyomor-bélrendszeri megbetegedésekre való hajlam, vagy gyomornyálkahártya károsodás esetén. Óvatosság szükséges asztmás és allergiás betegeknél és nem kontrollált magas vérnyomás esetén. Cukorbetegség esetén befolyásolhatja az inzulin és a glukagon hatását. Gyermekekben vírusos megbetegedésben szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és fokozott pajzsmirigy működés esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat. Dipiridamol, metoklopramid, metoprolol növeli a vérszalicilát csúcskoncentrációt. Kortikoszteroidok csökkentik a vér szalicilát koncentrációt és növelik a gyomor-bélrendszerbeli vérzések, valamint a fekély kialakulásának kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza a véralvadást gátlók, vérrögoldók,

egyéb vérlemezke-összecsapódást, csontvelőkárosító hatást gátló szerek, továbbá: a szulfonilurea típusú vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, a metotrexat, a fenitoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfonpirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxicam vér koncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin koncentrációja a vérben. Lítium és barbiturátok együttese következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Nagy dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott vizelethajtók esetén csökkenhet a veseműködés a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet mind a veseműködés, mind a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívrítmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagy dózisban szapora pulzus, szív működési zavarok esetén ritmuszavar alakulhat ki. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami toxikus felhalmozódáshoz vezethet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, látótérkiesés, görcsök, remegés. Esti bevétel az alvást zavarhatja. gyomor-bélrendszeri zavarok. A gyomor nyálkahártyát izgatja, fülzúgás, szédülés. Ritkán asztmásoknál, idült allergiás bőrbetegségben szenvedőknél, vagy krónikus orrfolyásos betegeknél allergiás reakciókat válthat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

126/2022/02

Pulvis coffeini 50 mg

(Pulv. coffeini 50 mg)

Excitans. Enyhe psychostimulans.

ATC besorolás: xantin-származékok - koffein N06BC01.

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Rp.

Coffeini

centigrammata quinque (g 0,05)

Glucosi anhydrici

centigrammata quinque (g 0,05)

Natrii hydrogenocarbonatis

centigramma unum (g 0,01)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No triginta (XXX).

D.S.: Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port bevenni, naponta legfeljebb 6 port bevenni.

Fontos tudnivalók

Poronként 50 mg glükózt tartalmaz. A készítmény pilula formában is rendelhető. Ebben az esetben az elnevezése Pilula coffeini 50 mg.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans*.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Reflux oesophagitis, ulcus pepticus.

Figyelmeztetés

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívarrhythmia, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagyobb dózisban alkalmazva tachycardia, extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Gyógyszerési cikkely

126/2022/02

Pulvis coffeini 50 mg

(Pulv. coffeini 50 mg)

Coffeinum	1,5 g
Glucosum anhydricum	1,5 g
Natrii hydrogenocarbonas	0,30 g

30 db osztott porra

Expedíció

Cerátkapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port bevenni, naponta legfeljebb 6 port bevenni.

Excitans. Enyhe psychostimulans.

ATC besorolás: xantin-származékok – koffein N06BC01.

Fontos tudnivalók

Poronként 50 mg glükózt tartalmaz. A készítmény pilula formában is rendelhető. Ebben az esetben az elnevezése Pilula coffeini 50 mg.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans*.

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Reflux oesophagitis, ulcus pepticus.

Figyelmeztetés

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívritmialábillanás, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyékeknel. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiatalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagyobb dózisban alkalmazva tachycardia, extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Betegájékoztató cikkely

126/2022/02

Pulvis coffeini 50 mg

(Pulv. coffeini 50 mg)

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db porban**

0,05 g Koffein: *a központi idegrendszer működését élénkítő szer.*

Egyéb összetevők: vízmentes glükóz, nátrium-hidrogén-karbonát.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port, naponta legfeljebb 6 port bevenni. Poronként 50 mg glükózt tartalmaz.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. A gyomorvádék nyelőcsőbe történő visszaáramlása, gyomorfekély.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívritmuszavar, bizonyos szívbetegségek, így pl. heveny bal szívfél-elégtelenségben, fokozott pajzsmirigy működés esetén, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiatalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álomságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívritmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnek bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyobb dózisban szapora szív működés, szívritmuszavar alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

127/2022/02

Pulvis coffeini 100 mg

(Pulv. coffeini 100 mg)

Excitans. Enyhe psychostimulans.

ATC besorolás: xantin-származékok - koffein N06BC01.

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Rp.

Coffeini

centigrammata decem (g 0,10)

Glucosi anhydrici

centigrammata quinque (g 0,05)

Natrii hydrogenocarbonatis

centigramma unum (g 0,01)

M. f. pulvis.**Dentur tales doses No triginta (XXX).****D.S.: Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port bevenni, naponta legfeljebb 6 port bevenni.****Fontos tudnivalók**

Poronként 50 mg glükózt tartalmaz. A készítmény pilula formában is rendelhető. Ebben az esetben az elnevezése Pilula coffeini 100 mg. A kezelést mindig a kisebb hatáserősségű (50 mg) koffeint tartalmazó készítménnyel és a legkisebb adagokkal kezdjük, és csak abban az esetben használjuk a 100 mg koffeint tartalmazó készítményt, ha az 50 mg hatáserősségű készítménnyel nem érhető el a tünetek javulása és az nem okozott mellékhatásokat.

Hatóanyagok**Coffeinum:** *psychostimulans*.**Ellenjavallat**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Reflux oesophagitis, ulcus pepticus.

Figyelmeztetés

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívritmushibák, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagyobb dózisban alkalmazva tachycardia, extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Gyógyszerési cikkely**127/2022/02****Pulvis coffeini 100 mg**

(Pulv. coffeini 100 mg)

Coffeinum	3,0 g
Glucosum anhydricum	1,5 g
Natrii hydrogenocarbonas	0,30 g

30 db osztott porra

Expedíció

Cerát kapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port bevenni, naponta legfeljebb 6 port bevenni.

Excitans. Enyhe psychostimulans.

ATC besorolás: xantin-származékok – koffein N06BC01.

Fontos tudnivalók

Poronként 50 mg glükózt tartalmaz. A készítmény pilula formában is rendelhető. Ebben az esetben az elnevezése Pilula coffeini 100 mg. A kezelést mindig a kisebb hatáserősségű (50 mg) koffeint tartalmazó készítménnyel és a legkisebb adagokkal kezdjük, és csak abban az esetben használjuk a 100 mg koffeint tartalmazó készítményt, ha az 50 mg hatáserősségű készítménnyel nem érhető el a tünetek javulása és az nem okozott mellékhatásokat.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans*.

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Reflux oesophagitis, ulcus pepticus.

Figyelmeztetés

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívarrhythmia, bizonyos szívbetegségek, így pl. congestiv cardiomyopathia, akut bal szívfél-elégtelenség esetén, hyperthyreosisban, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacín, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Nagyobb dózisban alkalmazva tachycardia, extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Betegájékoztató cikkely

127/2022/02

Pulvis coffeini 100 mg

(Pulv. coffeini 100 mg)

Javallat

Általános gyengeséggel, kimerültséggel járó állapotokban.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db porban**

0,10 g Koffein: *a központi idegrendszer működését élénkítő szer.*

Egyéb összetevők: vízmentes glükóz, nátrium-hidrogén-karbonát.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Felnőtteknek szükség esetén 1-2 port, naponta legfeljebb 6 port bevenni. Poronként 50 mg glükózt tartalmaz. A kezelést mindig a kisebb hatáserősségű (50 mg) koffeint tartalmazó készítménnyel és a legkisebb adagokkal kezdjük, és csak abban az esetben használjuk a 100 mg koffeint tartalmazó készítményt, ha az 50 mg hatáserősségű készítménnyel nem érhető el a tünetek javulása és az nem okozott mellékhatásokat.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. A gyomorvádék nyelőcsőbe történő visszaáramlása, gyomorfekély.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Alkalmazása 12 éven aluli gyermekeknek nem ajánlott. Terhesség időszakában a készítmény hatékonysága és megbízhatósága nem ismert. Szoptató anyáknak a készítmény óvatosan adható, mivel a koffein kismértékben átjut az anyatejbe. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívritmuszavar, bizonyos szívbetegségek, így pl. heveny bal szívfél-elégtelenségben, fokozott pajzsmirigy működése esetén, súlyos májkárosodás esetén, időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele az elalvást zavarhatja. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiatalok), mert túladagolás következhet be. Csak alkalmankénti felhasználása javasolt. Ha a fáradtság, kimerültség hosszabb ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacín (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívritmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyobb dózisban szapora szív működés, szívritmuszavar alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálja, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Központi idegrendszeri tünetek, álmatlanság, nyugtalanság, fülzúgás, látótérkiesés, görcsök, remegés. Csökkent májműködésnél a koffein felezési ideje megnyúlhat, ami a plazmában a koffein toxikus kumulációjához vezethet. Esti bevétele az alvást zavarhatja.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

128/2022/02

Pulvis combinatus

(Pulv. combinat.)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk N02BA51.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Rp.**Coffeini**

centigrammata quinque (g 0,05)

Metamizoli natrici monohydrici**Acidi acetylsalicylici**

aa centigrammata triginta quinque (aa g 0,35)

Silicae colloidalis anhydrica

centigrammata quinque (g 0,05)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X) ad capsulas ceratas.

D.S.: Szükség esetén 1 port étkezés után bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 óras időközönként.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz-, és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.*

Acidum acetylsalicylicum: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a thrombocyta aggregációt.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel, koffein, szalicilát- és pirazon-származékokkal, valamint analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ün. analgetikus asztma szindróma. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Anaemia, haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések, ulcus pepticus, oesophagus reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség első és harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Terhesség második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő. 15 és 18 év közötti életkorban alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Acetilszalicilsav

A szalicilát érzékenység örökletes lehet. Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók, továbbá vese és májfunkció elégtelenségben, nem kontrollált hypertensióval. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocytafunctio-zavar, vérzés).

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet.

A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffein

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma szalicilát csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérumban szalicilát koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok, egyéb vérlemezke-aggregációt, haemostasis gátló szerek, továbbá a sulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfonpirazon hatása csökken. Úgyisnt csökkenti az indometacin és a piroxicam plasma koncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázatai: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttes alkalmazása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén

csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet a glomeruláris filtráció, továbbá csökkenhet a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Acetilszalicilsav

Nagy dózisban tachycardia, szív működési zavarok esetén extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálhatja, erosio, vérzés, fekély, perforáció, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Ritkán asthmásoknál, krónikus urticariában szenvedőknél vagy krónikus rhinitises betegeknél különböző allergiás reakciókat és analgetikus asztma szindrómát provokálhat, szédülés, fülzúgás jelentkezhet. Gyermekekben vírusos fertőzésben szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrpír, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívritmuszavar, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardiacus arhythmiaival, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Gyógyszerészeti cikkely

128/2022/02

Pulvis combinatus

(Pulv. combinat.)

I. Coffeinum	0,5 g
II. Metamizolum natricum monohydricum	3,5 g
III. Acidum acetylsalicylicum	3,5 g
IV. Silica colloidalis anhydrica	0,5 g

10 db osztott porra

Készítés

A III-at homogenizáljuk a IV-el, majd az I-t és a II-at dörzsölés nélkül hozzákeverjük.

Expedíció

Cerát kapszulában, kartondobozban.

Szignatúra

Szükség esetén 1 port étkezés után bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – acetilsalicilsav, kombinációk N02BA51.

Hatóanyagok

Coffeinum: psychostimulans.

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Lázzal, és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.

Acidum acetylsalicylicum: fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a thrombocyta aggregációt.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel, koffein, szalicilát- és pirazon-származékokkal, valamint analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Anaemia, haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések, ulcus pepticus, oesophagus reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség első és harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Terhesség második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő. 15 és 18 év közötti életkorban alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Acetilszalicilsav

A szalicilát érzékenység örökletes lehet. Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók, továbbá vese és májfunkció elégtelenségben, nem kontrollált hypertensióval. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocytafunctio-zavar, vérzés).

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet.

A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk.

Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolýsirról (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását

azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffein

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevételével zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma szalicilát csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérumban szalicilát koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok, egyéb vérlemezke-aggregációt, haemostasis gátló szerek, továbbá a sulfonilurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfonilpirazon hatása csökken. Úgyis csökkenti az indometacin és a piroxicam plasma koncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttdózisa következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túlادagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet a glomeruláris filtráció, továbbá csökkenhet a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav trombocita-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik. A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismert kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumban koncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Acetilszalicilsav

Nagy dózisban tachycardia, szív működési zavarok esetén extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálhatja, erosio, vérzés, fekély, perforáció, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Ritkán asthmásoknál, krónikus urticariában szenvedőknél vagy krónikus rhinitises betegeknél különböző allergiás reakciókat és analgetikus asztma szindrómát provokálhat, szédülés, fülzúgás jelentkezhet. Gyermekkorban vírusos infekcióban szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrpír, bőrpír és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Betegájékoztató cikkely

128/2022/02

Pulvis combinatus

(Pulv. combinat.)

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db porban

0,05 g Koffein: központi idegrendszeri izgató hatása van.

0,35 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz-, és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

0,35 g Acetilszalicilsav: fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a vérlemezkék összecsapódását.

Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Szokásos adagja: szükség esetén 1 port étkezés után bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként. A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel, koffein, szalicilát- és pirazon-származékokkal, valamint fájdalomcsillapítókkal és reuma ellenes gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám. Fájdalomcsillapítókkal és reuma elleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Csökkent fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy öröklődő vérékenység, vérékenységet okozó betegségek, illetve a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Vérszegénység. Gyomorfekély, a gyomorváladék nyelőcsőbe történő visszaáramlása (reflux) által okozott nyelőcsőgyulladás, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, a hemoglobin anyagcsere májkárosodás következtében kialakuló zavara Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség első és harmadik harmada. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Terhesség második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak orvosi javaslatra, egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. 15 és 18 év közötti életkorban alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Acetilszalicilsav

A szalicilat érzékenység örökletes lehet. Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók, továbbá vese és májfunkció elégtelenségben, nem kontrollált hypertensióval. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocytafunctio-zavar, vérzés).

Metamizol

A metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körütekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös- és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképződésre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

A metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffein

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy működés esetén, és időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja

az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat. Dipiridamol, metoklopramid, metoprolol növeli a plazma szalicilát csúcskoncentrációt. Kortikoszteroidok csökkentik a szérum szalicilát koncentrációt és növelik a gyomor-bélrendszeri vérzések előfordulását, valamint a fekélyek előfordulásának kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza a véralvadásgátlók, vérrögoldók, egyéb vérlemezke-összecsapódását gátlók, továbbá a szulfonilurea típusú cukorbetegségben alkalmazott gyógyszerek, a metotrexát, a fenitoin és a valproinsav hatását, míg a probenid és a szulfipirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxicam plazma koncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázata: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttdása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet az utóbbi gyógyszerek vizelethajtó hatása. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (vérnyomáscsökkentő gyógyszerek ún. ACE-gátlók) esetén csökkenhet a vese működése, továbbá csökkenhet a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Acetilszalicilsavval egyidejűleg adott valproinsav toxikus hatása növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyosfokú, kórosan alacsony testhőmérséklet alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát csontvelőkárosító hatása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav vérlemezke összecsapódást gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, szív-érrendszeri betegségek megelőzése céljából szedik. A pirazonon-származékok csoportja kölcsönhatásba léphet szájon át szedett véralvadásgátlókkal, kaptoprillel, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatja a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatását.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

A metamizol erősítheti az alkohol hatását. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Fogamzásgátlók, fenobarbitál, fenilbutazon jelenlétében a pirazonon származékok hatása gyengül.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívritmus szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (asztma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Acetilszalicilsav okozta mellékhatások

Nagy dózisban szapora szív működés, szív működési zavarok esetén ritmuszavar alakulhat ki. A gyomor-bél nyálkahártyát irritálhatja, ezért azon felmaródás, vérzés, fekély, a bélfal átfűródása, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Ritkán asztmásoknál, idült csalánkiütésben szenvedőknél, vagy idült orrnyálkahártya gyulladásban szenvedő betegeknél különböző allergiás reakciókat és ún. analgetikus asztma szindrómát provokálhat, szédülés, fülzúgás jelentkezhet. Gyermekekben vírusos fertőzésben szenvedőknél (nagyon ritkán) ún. Reye-szindrómát okozhat.

Metamizol okozta mellékhatások

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezkék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr és nyálkahártya elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (*agranulocytosis*) tünetei: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbél környéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A vérlemezke-szám csökkenés (*thrombocytopenia*) tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vérsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (*anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű*) figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vízenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Koffein okozta mellékhatások

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogásérzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

131/2022/02

Pulvis glucosi anhydrici 75 g

(Pulv. glucos. anhydr. 75 g)

In vivo diagnosztikum. Orális Glükóz Tolerancia Teszt (OGTT).

ATC besorolás: egyéb diagnosztikumok V04CA.

Javallat

2-es típusú diabetes mellitus diagnózisának pontosításához, a beállított terápia ellenőrzéséhez, terhességi diabetes mellitus kiszűréséhez orálisan alkalmazandó diagnosztikai készítmény.

Rp.**Glucosi anhydrici**

grammata septuaginta quinque (g 75,0)

D.: Bélelt zacskóban.

S.: Felnőtteknek a csomagolás teljes tartalmát (75 g) 250-350 ml vízben feloldva, közvetlenül a vizsgálat előtt, 5 perc alatt kell elfogyasztaniuk.

Fontos tudnivalók

Gyermekek esetén az adagot, az oldat elkészítését és az elfogyasztandó oldat mennyiségét az orvos írja elő. A szokásos adag gyermekek számára 1,75 g glükóz/testtömegkilogramm, de legfeljebb 75 g. A mintavétel történhet a 0., 30., 60., 90. és 120. percben, de a szénhidrát-anyagcsere kategorizálásához elégséges a terheléses vizsgálat 0. és 120. percében mért értékét figyelembe venni. A készítmény glükóz-monohidrát felhasználásával is elkészíthető, figyelembe véve a következőket: A gyógyszeranyag víztartalma 7,0%-9,5% közötti érték lehet. 1 g vízmentes glükóznak 1,10 g glükóz-monohidrát felel meg. Ilyenkor a szignatúrán a *Pulvis glucosi anhydrici 75 g (Glucosum monohydricum formájában)* nevet kell feltüntetni.

Hatóanyagok

Glucosum anhydricum: monoszacharid. A sejtek biológiai folyamataikban energia- és metabolitforrásként hasznosítják.

Ellenjavallat

Nem végezhető el a vizsgálat olyan betegeknél, akiknél időnként hypokalaemiás paralysis fordul elő.

Figyelmeztetés

A vizsgálatot reggel éhgyomorra kell elvégezni, előzetes (min. 10 órán át tartó) koplalást követően. A terhelést megelőző 3 napon keresztül korlátozás nélküli, de legalább 150 g szénhidrátot tartalmazó étrend tartása szükséges. A vizsgálatot megelőző napokban a terhelendő személynek átlagos fizikai tevékenységet kell végeznie. A vizsgálatot nyugalmi körülmények között, dohányzás és fizikai aktivitás mellőzésével kell lebonyolítani. A vizsgálat eredményességét befolyásoló tényezőket a vizsgálat elvégzése előtt figyelembe kell venni. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a vizsgálat eredményét és értékelését esetleg befolyásoló tényezők (infekciók, gyógyszerhatások stb.) fennállását. Egyes esetekben a terheléses vizsgálat elhalasztása is indokolt lehet.

Gesztációs diabetes gyanúja esetén javasolt, hogy az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) elvégzése a terhesség 24-28. hetében 75 g glukózzal történjék. A szülés után 6 héttel, legkésőbb a szoptatás befejezése után ismételt OGTT végzése szükséges. Később az érintettekben lényegesen gyakrabban alakulhat ki diabetes mellitus, ezért javasolt a cukor anyagcseréjük további ellenőrzése.

Kölcsönhatás

Egyes gyógyszerek, pl. kortikoszteroidok, béta-blokkolók, diuretikumok és antidepresszánsok befolyásolhatják a vizsgálat eredményét.

Mellékhatás

A magas cukortartalmú oldat elfogyasztása hányingert válthat ki. Kevés citromlé hozzáadásával, ami a vizsgálat eredményét nem befolyásolja, az oldat könnyebben fogyaszthatóvá válik.

Gyógyszerési cikkely

131/2022/02

Pulvis glucosi anhydrici 75 g

(Pulv. glucos. anhydr. 75 g)

Glucosum anhydricum

75,0 g

Expedíció

Bélelt zacskóban.

Szignatúra

Felnőtteknek a csomagolás teljes tartalmát (75 g) 250-350 ml vízben feloldva, közvetlenül a vizsgálat előtt, 5 perc alatt kell elfogyasztaniuk.

In vivo diagnosztikum. Orális Glükóz Tolerancia Teszt (OGTT).

ATC besorolás: egyéb diagnosztikumok V04CA.

Fontos tudnivalók

Gyermekek esetén az adagot, az oldat elkészítését és az elfogyasztandó oldat mennyiségét az orvos írja elő. A szokásos adag gyermekek számára 1,75 g glükóz/testtömegkilogramm, de legfeljebb 75 g. A mintavétel történhet a 0., 30., 60., 90. és 120. percben, de a szénhidrát-anyagcsere kategorizálásához elégséges a terheléses vizsgálat 0. és 120. percében mért értékét figyelembe venni. A készítmény glükóz-monohidrát felhasználásával is elkészíthető, figyelembe véve a következőket: A gyógyszeranyag víztartalma 7,0%-9,5% közötti érték lehet. 1 g vízmentes glükóznak 1,10 g glükóz-monohidrát felel meg. Ilyenkor a szignatúrán a *Pulvis glucosi anhydrici 75 g (Glucosum monohydricum formájában)* nevet kell feltüntetni.

Hatóanyagok

Glucosum anhydricum: *monoszacharid. A sejtek biológiai folyamataikban energia- és metabolitforrásként hasznosítják.*

Javallat

2-es típusú diabetes mellitus diagnózisának pontosításához, a beállított terápia ellenőrzéséhez, terhességi diabetes mellitus kiszűréséhez orálisan alkalmazandó diagnosztikai készítmény.

Ellenjavallat

Nem végezhető el a vizsgálat olyan betegeknél, akiknél időnként hypokalaemiás paralysis fordul elő.

Figyelmeztetés

A vizsgálatot reggel éhgyomorra kell elvégezni, előzetes (min. 10 órán át tartó) koplalást követően. A terhelést megelőző 3 napon keresztül korlátozás nélküli, de legalább 150 g szénhidrátot tartalmazó étrend tartása szükséges. A vizsgálatot megelőző napokban a terhelendő személynek átlagos fizikai tevékenységet kell végeznie. A vizsgálatot nyugalmi körülmények között, dohányzás és fizikai aktivitás mellőzésével kell lebonyolítani. A vizsgálat eredményességét befolyásoló tényezőket a vizsgálat elvégzése előtt figyelembe kell venni. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a vizsgálat eredményét és értékelését esetleg befolyásoló tényezők (infekciók, gyógyszerhatások stb.) fennállását. Egyes esetekben a terheléses vizsgálat elhalasztása is indokolt lehet.

Gesztációs diabetes gyanúja esetén javasolt, hogy az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) elvégzése a terhesség 24–28. hetében 75 g glukózzal történjék. A szülés után 6 héttel, legkésőbb a szoptatás befejezése után ismételt OGTT végzése szükséges. Később az érintettekben lényegesen gyakrabban alakulhat ki diabetes mellitus, ezért javasolt a cukor anyagcseréjük további ellenőrzése.

Kölcsönhatás

Egyes gyógyszerek, pl. kortikoszteroidok, béta-blokkolók, diuretikumok és antidepresszánsok befolyásolhatják a vizsgálat eredményét.

Mellékhatás

A magas cukortartalmú oldat elfogyasztása hányingert válthat ki. Kevés citromlé hozzáadásával, ami a vizsgálat eredményét nem befolyásolja, az oldat könnyebben fogyaszthatóvá válik.

Gyógyszerési cikkely

319/2022/02

Solutio cetrimidi 0,1% FoNo VIII.

(Sol. cetrimid. 0,1%)

0,1%-os cetrimid-oldat

I. Cetrimidum

0,10 g

II. Aqua ad iniectabilia

ad 100,00 g

Készítés

Az I-t a II-ban oldjuk. Az elkészült oldatot vagy egyszer használatos poliéterszulfon membránon (pórusátmérő: $\leq 0,22 \mu\text{m}$) steril tartályba mikrobamentesre szűrjük (és a membrán integritását ezután a buborékpont-meghatározási vizsgálattal ellenőrizzük), vagy szükség esetén az oldatot G3 üvegszűrőn megszűrjük, majd a megfelelő méretű, sterilizésre alkalmas tartályokba töltve autoklávban 121°C fokon 20 percen át, illetve hőlégmentesítőben 140°C -on 3 órán át sterilizzuk.

Eltartás gyógyszerként

Jól záró tartályban, fénytől védve, hűvös helyen vagy hűtőszekrényben. A felbontott készítmény a felbontástól számítva aseptikusan kezelve és hideg helyen tárolva 3 hónapig felhasználható.

Inkompatibilitás

Anionos tenzidek, jó, lúgos közeg.

Orvosi cikkely

167/2022/02

**Solutio hexachloropheni 0,5%**

(Sol. hexachloroph. 0,5%)

Antisepticum.

ATC besorolás: fenol és származékai – hexaklorofen D08AE01.

Javallat

Bőrfertőzések kezelésére.

Rp.**Hexachloropheni**

gramma semis (g 0,5)

Ethanol 96%

grammata duo et semis (g 2,5)

Natrii laurilsulfatis

grammata quinque (g 5,0)

Natrii hydroxidi soluti 5%

quantum satis

Aquae purificatae

ad grammata centum (ad g 100,0)

M. f. solutio.**D. ad vitrum fuscum.**

S.: Külsőleg. Fertőtlenítő szer. Csak felnőtteknek!

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Fontos tudnivalók

Csak intézeti gyógyszerként készíthető, intézeti felhasználásra. Szokásos adagolás: a kezelendő bőrfelületet megnedvesítés után 5 ml készítménnyel be kell kenni és vízzel dús habot képezve 3-5 percig ezzel mossuk. Ezt követően a bőrfelületet bő vízzel lemossuk. A kezelés több napon át, de legfeljebb egy hétig ismételhető.

Hatóanyagok

Hexachlorophenum: *antisepticum, bactericid hatású a Gram-pozitív cocciakkal szemben, kevésbé hat a Gram-negatív kórokozókra. A bőrben akkumulálódik, így már néhány napos ismételt alkalmazás után kimutatható az érzékeny mikroorganizmusok számának jelentős csökkenése.*

Ellenjavallat

18 év alatti életkor. Terhesség és szoptatás időszaka. Halogénezett fenol származékok iránti keresztérzékenység esetén, égett, hámosított bőrfelületen, nedvedző felületen, nyálkahártyán és a testfelület 10%-át meghaladó bőrfelületen történő alkalmazása ellenjavallt.

Figyelmeztetés

A percutan felszívódás – mely újszülöttekben különösen jelentős lehet, de bármely más korosztályban is előfordulhat – szisztémás toxikus hatásokat okozhat. Idegrendszeri tünetek esetén a kezelést azonnal be kell szüntetni. A készítmény szembe, nyálkahártyára ne kerüljön. Porlasztásos alkalmazása – a belégzés veszélye miatt – kerülendő. A készítmény 5% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben mellékhatásokat észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatás

Túlérzékenységi, idegrendszeri károsodás (bőrről felszívódva), asthma, bőrirritáció.

Gyógyszerési cikkely

167/2022/02

**Solutio hexachloropheni 0,5%**

(Sol. hexachloroph. 0,5%)

I. Hexachlorophenum	0,50 g
I. Ethanolum 96 per centum	2,5 g
II. Natrii hydroxidum solutum 5%	1,0 g
III. Natrii laurilsulfas	5,0 g
III. Aqua purificata	80,0 g
IV. Natrii hydroxidum solutum 5%	qu.s.
V. Aqua purificata	ad 100,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészek oldatát a II-kal elegyítjük, és ezt a III. alatti alkotórészek oldatához kevergetés közben hozzáöntjük. Az oldathoz még annyi IV-et adunk, hogy annak pH-ja 8,0-9,0 legyen. Végül a folyadékot az V-kel kiegészítjük. Az 5%-os nátrium-hidroxid-oldat ex tempore készíthető: Natrii hydroxidum 5,0 g, Aqua purificata ad 100,0 g.

Expedíció

Sötét üvegben vagy műanyag tartályban.

Szignatúra

Külsőleg. Fertőtlenítő szer. Csak felnőtteknek.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.**Antisepticum.**

ATC besorolás: fenol és származékai – hexaklorofen D08AE01.

Fontos tudnivalók

Csak intézeti gyógyszerárban készíthető, intézeti felhasználásra. *Szokásos adagolás: a kezelendő bőrfelületet megnedvesítés után 5 ml készítménnyel be kell kenni és vízzel dús habot képezve 3-5 percig ezzel mossuk. Ezt követően a bőrfelületet bő vízzel lemossuk. A kezelés több napon át, de legfeljebb egy hétig ismételhető.*

Hatóanyagok

Hexachlorophenum: antisepticum, bactericid hatású a Gram-pozitív cocciakkal szemben, kevésbé hat a Gram-negatív kórokozókra. A bőrben akkumulálódik, így már néhány napos ismételt alkalmazás után kimutatható az érzékeny mikroorganizmusok számának jelentős csökkenése.

Javallat

Bőrfertőzések kezelésére.

Ellenjavallat

18 év alatti életkor. Terhesség és szoptatás időszaka. Halogénezett fenol származékok iránti keresztérzékenység esetén, égett, hámfosztott bőrfelületen, nedvedző felületen, nyálkahártyán és a testfelület 10%-át meghaladó bőrfelületen történő alkalmazása ellenjavallt.

Figyelmeztetés

A percutan felszívódás – mely újszülöttekben különösen jelentős lehet, de bármely más korosztályban is előfordulhat – szisztémás toxikus hatásokat okozhat. Idegrendszeri tünetek esetén kezelést azonnal be kell szüntetni. A készítmény szembe, nyálkahártyára ne kerüljön. Porlasztásos alkalmazása – a belégzés veszélye miatt – kerülendő. A készítmény 5% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben mellékhatásokat észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatás

Túlérzékenység, idegrendszeri károsodás (bőrrel felszívódva), asthma, bőrirritáció.

Betegájékoztató cikkely

167/2022/02

**Solutio hexachloropheni 0,5%**

(Sol. hexachloroph. 0,5%)

Javallat

Bőrfertőzések kezelésére.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g oldatban**

5 mg Hexaklorofén: fertőtlenítő, baktérium ellenes hatású. A bőrben felhalmozódik, így már néhány napos ismételt alkalmazás után kimutatható az érzékeny kórokozók számának jelentős csökkenése.

Egyéb összetevők: 96%-os etanol, nátrium-lauril-szulfát, nátrium-hidroxid, tisztított víz.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.**Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók**

Csak intézeti gyógyszerárban készíthető, intézeti felhasználásra. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Alkalmazási mód: külsőleg. Fertőtlenítő oldat. Csak felnőtteknek. Szokásos alkalmazása: a kezelendő bőrfelületet megnedvesítés után 5 ml készítménnyel be kell kenni és vízzel dús habot képezve 3-5 percig ezzel mossuk. Ezt követően a bőrfelületet bő vízzel lemossuk. A kezelés több napon át, de legfeljebb egy hétig ismételtethető.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

18 év alatti életkor. Terhesség és szoptatás időszaka. Halogénezett fenol származékok iránti keresztérzékenység esetén, égett, hámfosztott bőrfelületen, nedvedző felületen, nyálkahártyán és a testfelület 10%-át meghaladó bőrfelületen történő alkalmazása ellenjavallt.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A bőrön keresztül történő felszívódás – mely újszülöttekben különösen jelentős lehet, de bármely más korosztályban is előfordulhat – általános toxikus hatásokat okozhat. Idegrendszeri tünetek esetén a kezelést azonnal be kell szüntetni. A készítmény szembe, nyálkahártyára ne kerüljön. Porlasztásos alkalmazása – a belégzés veszélye miatt – kerülendő. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben mellékhatásokat észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Túlrézkénységi, idegrendszeri károsodás (bőrről felszívódva), asthma, bőrirritáció.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

205/2022/02

Suppositorium analgeticum

(Supp. analg.)

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BB52.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Rp.

Coffeini natrii benzoici

centigrammata decem (g 0,10)

Metamizoli natrici monohydrici

gramma semis (g 0,50)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

D. ad scatulam.

S.: Végbélkúp. Fájdalom és/vagy láz esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként. Hűtőszekrényben tartandó!

Hatóanyagok

Coffeinum natrium benzoicum: *psychostimulans.*

Metamizolum natrium monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki.*

Ellenjavallat

Koffein- és pirazon-származékok iránti túlrézkénységi. Granulocytopenia (< 1500/mm³), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlrézkénységi. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban),

a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Metamizol

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

- A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását.
- A koffein dóziszfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álomosságot és szellemi lassúságot.
- A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2-inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják).
- A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását.
- Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos.
- A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét.
- A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását.
- A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplaszticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínéződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arhythmiaival, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzson, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki. A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Gyógyszerési cikkely

205/2022/02

Suppositorium analgeticum

(Supp. analg.)

Coffeinum natrium benzoicum 0,60 g

Metamizolum natricum monohydricum 3,0 g

Adeps solidus compositus FoNo VIII. qu.s.

6 db végbélkúpra

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege lehetőség szerint kb. 2 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. Fájdalom és/vagy láz esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként. Hűtőszekrényben tartandó!

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02BB52.

Hatóanyagok

Coffeinum natrium benzoicum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki.*

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Ellenjavallat

Koffein- és pirazon-származékok iránti túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekinteni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevételével zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás*Metamizol*

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismertén kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

- A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását.
- A koffein dóziszfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álomosságot és szellemi lassúságot.
- A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2-inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják).
- A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását.
- Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos.
- A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét.
- A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását.
- A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás*Metamizol*

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplaszticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrpír, bőrpír és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívritmuszavar, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos

bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A *súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók* tünetei pl. a vörös színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájbán, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemén, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Betegájékoztató cikkely

205/2022/02

Suppositorium analgeticum

(Supp. analg.)

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és/vagy láz csillapítására alkalmazható kúp, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db kúpban

0,10 g Koffein-nátrium-benzoát: központi idegrendszeri izgató hatása van.

0,50 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.

Egyéb összetevők: szilárd zsír.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Végbélkúp. Fájdalom és/vagy láz esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 óras időközönként. A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Koffein- és pirazon-származékok iránti túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$) illetve a körelőzményében szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Heveny gyomor- és nyombélfekély. Fájdalomcsillapítókkal és reumaellenes szerekkel szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- vese- és szívelégtelenség. Terhesség harmadik harmada. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény egyik hatóanyaga, a metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek

figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körütekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképződésre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

Terhesség első és második harmadában csak orvosi javaslatra, egyéb terápia hiányában alkalmazható.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy működés esetén, és időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Különösen fontos a kezelőorvos tájékoztatása, ha Ön az alábbi gyógyszereket szedi:

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),

- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- acetilszalicilsav: az acetilszalicilsav (ASA) vérlemezkékre gyakorolt hatása csökkenhet. Ha Ön a szíve védelmére alacsony adagban szedi az acetilszalicilsavat, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e ezt a gyógyszert, és egyúttal szorosabb megfigyelés alatt tarthatja Önt.
- bupropion (depresszió kezelésére szolgáló vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer),
- véralvadásgátló gyógyszerek (szájon át szedett antikoagulánsok),
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- lítium (mentális betegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. paracetamol),
- benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek),
- cimetidin (gyomorsav-termelést gátló szer), szájon át szedett fogamzásgátlók, ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók), diszulfiram (alkoholról leszoktató szer),
- nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- metadon [tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére],
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimus (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák),
- szertralin (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr és nyálkahártya elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (*agranulocytosis*) tünetei: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A vérlemezke-szám csökkenés (*thrombocytopenia*) tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vérsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (*anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű*) figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínézödés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívritmuszavar, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogás-érzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

206/2022/02



Suppositorium analgeticum forte

(Supp. analg. fort.)

Analgeticum.

ATC besorolás: opioidok – kodein, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02AA59.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Rp.

Codeini phosphatis sesquihydrici

centigrammata tria (g 0,03)

Coffeini natrii benzoici

centigrammata decem (g 0,10)

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata nonaginta (g 0,90)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

D. ad scatulam.

S.: Végbélkúp. [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.] **Csak felnőtteknek! Hűtőszekrényben tartandó!**

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként.* A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

Hatóanyagok

Codeini phosphas sesquihydricus: *centrális támadáspontú köhögés és fájdalomcsillapító.*

Coffeinum natrium benzoicum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.*

Ellenjavallat

Obstruktív légzőszavar, a légzőközpont kóros, depresszált állapota, krónikus obstipáció. Koffein-, pirazon- és kodein-származékokkal, továbbá más analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Granulocytopenia (< 1500/mm³), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis, károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, aktív pepticus ulcus, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és

szívbetegségek. A készítmény nem javasolt CYP 4502D6 gyors metabolizációval rendelkező betegek számára, mert májuk enzimsziszteme a kodeint gyorsan morfinná alakítja át. Terhesség. Szoptatás időszaka. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A beteget figyelmeztetni kell, hogy amennyiben tünetei 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, újra orvosához kell fordulnia.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dózisfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a beteget szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A beteget tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a beteget, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Gyógyszer okozta májkárosodás

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Kodein-tartalma miatt a készítmény a kockázatok és előnyök mérlegelése után alkalmazható

- opioid-dependenciában,
- csökkent éberségi szintű tudatállapotban,
- koponyaűri nyomásfokozódással járó állapotokban,
- a légzőközpont és a légzésfunkció zavaraiiban,
- MAO-gátlókkal folytatott kezelés alatt,
- krónikus obstruktív légúti betegségekben.

A gyógyszerben jelenlévő kodein hatóanyag a függőség elsődleges oka lehet. A kodein-tartalmú készítmények tartós, nagy dózisban történő alkalmazása toleranciához és pszichés, illetve fizikai dependencia kialakulásához vezethet. Más opioidokkal létrejövő kereszttolerancia kialakulhat. A már opioid-dependenciában szenvedő betegeknél – még azoknál is, akik a remissziós fázisban vannak – valószínűleg gyors relapsus következik be. A heroinfüggők a kodeint heroin-helyettesítő szernek tekintik. Alkohol- és szedatívum-addikcióban szenvedők ugyancsak hajlamosak arra, hogy kodeinfüggővé váljanak.

CYP2D6 metabolizmus

A kodein a CYP2D6 májenzim révén alakul át aktív metabolitjává, morfinná. Amennyiben egy betegnél részben vagy teljesen hiányzik ez az enzim, megfelelő fájdalomcsillapítás nem érhető el. Becslések szerint a kaukázusi népesség legalább 7%-ának lehet ilyen enzimhiánya. Extenzív vagy ultragyors metabolizáló betegeknél azonban szokásos adagolás során is fokozott az opioid toxicitás kialakulásának kockázata. Ezek a betegek gyorsan alakítják át a kodeint morfinná, a vártnál magasabb szérumszinteket eredményezve. Emiatt a kezelés kezdetekor monitorozni kell a beteg egyedi reakcióit, hogy időben fel lehessen fedezni bármilyen relatív túladagolást. Ez fokozottan vonatkozik az idős, károsodott veseműködésű vagy légzésfunkció-zavarban szenvedő betegekre (pulmonalis oedema kockázata). Az opioid-toxicitás általános tünetei közé tartozik a zavartság, aluszékonyság, lassú vagy felületes légzés, szűk pupillák, hányinger, hányás, székrekedés és étvágytalanság. Súlyos esetekben előfordulhat életet veszélyeztető, és ritkán fatális keringési és légzési elégtelenség.

A járművezető képességet és a balesetveszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért alkalmazása során egyénileg kell meghatározni az adagolást és azt a gyógyszer mennyiséget, amely mellett ilyen munka végezhető. Az anyatejbe átjutó kodein-foszfát a szoptatott csecsemőben mérgezési tüneteket okozhat (légzésdepresszió, elhúzódó elimináció, addikció, elvonási tünetek). A barbiturátok, benzodiazepinek fokozzák a kodein légzésdepressziót kiváltó hatását.

Hosszantartó adagolás megszakítása után elvonási tünetek (izgatottság, álmatlanság) léphetnek fel.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknel és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

A készítmény alkalmazása során alkoholtartalmú ital fogyasztása tilos.

Kölcsönhatás

Kodein

A kodein dózisfüggő módon fokozza a központi idegrendszeri depressziót okozó gyógyszerek, azaz például az anesztikumok, benzodiazepinek, fenotiazinok, barbiturátok, centrális relaxánsok és az alkohol hatását. Befolyásolhatja a triciklusos antidepresszánsok és a MAO-gátlók hatását. A CYP2D6 inhibitorok, azaz például a kinidin, fluoxetin és néhány neuroleptikum csökkenti a kodein analgetikus hatását.

A kodein indukálta légzésdepresszió fokozódhat azoknál a betegeknél, akik triciklusos antidepresszánsokat (imipramin, amitriptilin), barbiturátokat, benzodiazepineket kapnak. A MAO-gátlók, pl. tranilcipromin kombinált alkalmazása erősítheti a készítmény központi idegrendszerre gyakorolt hatását, és előre nem látható súlyosságú mellékhatásokat okozhat. A készítmény ezért nem adható bármilyen MAO-gátló gyógyszerrel történt kezelés befejezését követő 2 héten belül. A készítmény fokozza az analgetikumok hatását. A készítmény hatásosságát csökkenthetik az egyidőben alkalmazott opioid-agonisták és az olyan antagonisták, mint pl. a buprenorfin, illetve pentazocin. A cimetidin és a májmetabolizmust befolyásoló egyéb gyógyszerek fokozhatják a készítmény hatását. Emelkedett plazmaszintet eredményező morfinlebomlás-gátlást figyeltek meg a morfin-kezelésben részesülő betegeknél. Ez a hatás a kodein esetében sem zárható ki.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért

ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmodást és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplaszticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínéződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki. A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Kodein

Émelygés, hányinger, székrekedés, szédülés, álomosság, hypersensitivitási reakció, urticaria, exanthema. légzésdepresszió.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Gyógyszerési cikkely

206/2022/02



Suppositorium analgeticum forte

(Supp. analg. fort.)

Codeini phosphas sesquihydricus	0,18 g
Coffeinum natrium benzoicum	0,6 g
Metamizolum natricum monohydricum	5,4 g
Adeps solidus compositus FoNo VIII.	qu.s.

6 db végbélkúpra

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege kb. 3 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. [A vényen szereplő adagolás.] Csak felnőtteknek. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszerértárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Analgeticum.

ATC besorolás: opioidok – kodein, kombinációk kivéve pszicholeptikumok N02AA59.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként.* A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

Hatóanyagok

Codeini phosphas sesquihydricus: *centrális támadáspontú köhögés és fájdalomcsillapító.*

Coffeinum natrium benzoicum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.*

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak csillapítása, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Ellenjavallat

Obstruktív légzőszavar, a légzőközpont kóros, deprimált állapota, krónikus obstipáció. Koffein-, pirazon- és kodein-származékokkal, továbbá más analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Granulocytopenia (< 1500/mm³), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis, károsodott

csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, aktív pepticus ulcus, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. A készítmény nem javasolt CYP 4502D6 gyors metabolizációval rendelkező betegek számára, mert májuk enzimerendszere a kodeint gyorsan morfinná alakítja át. Terhesség. Szoptatás időszaka. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A beteget figyelmeztetni kell, hogy amennyiben tünetei 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, újra orvosához kell fordulnia.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dózisfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a beteget szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Gyógyszer okozta májkárosodás

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert,

nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Kodein-tartalma miatt a készítmény a kockázatok és előnyök mérlegelése után alkalmazható:

- opioid-dependenciában,
- csökkent éberségi szintű tudatállapotban,
- koponyaűri nyomásfokozódással járó állapotokban,
- a légzőközpont és a légzésfunkció zavaraiiban,
- MAO-gátlókkal folytatott kezelés alatt,
- krónikus obstructív légúti betegségekben.

A gyógyszerben jelenlévő kodein hatóanyag a függőség elsődleges oka lehet. A kodein-tartalmú készítmények tartós, nagy dózisban történő alkalmazása toleranciához és pszichés, illetve fizikai dependencia kialakulásához vezethet. Más opioidokkal létrejövő kereszttolerancia kialakulhat. A már opioid-dependenciában szenvedő betegeknél – még azoknál is, akik a remissziós fázisban vannak – valószínűleg gyors relapsus következik be. A heroinfüggők a kodeint heroin-helyettesítő szernek tekintik. Alkohol- és szedatívum-addikcióban szenvedők ugyancsak hajlamosak arra, hogy kodeinfüggővé váljanak.

CYP2D6 metabolizmus

A kodein a CYP2D6 májenzim révén alakul át aktív metabolitjává, morfinná. Amennyiben egy betegnél részben vagy teljesen hiányzik ez az enzim, megfelelő fájdalomcsillapítás nem érhető el. Becslések szerint a kaukázusi népesség legalább 7%-ának lehet ilyen enzimhiánya. Extenzív vagy ultragyors metabolizáló betegeknél azonban szokásos adagolás során is fokozott az opioid toxicitás kialakulásának kockázata. Ezek a betegek gyorsan alakítják át a kodeint morfinná, a vártól magasabb szérumszinteket eredményezve. Emiatt a kezelés kezdetekor monitorozni kell a beteg egyedi reakcióit, hogy időben fel lehessen fedezni bármilyen relatív túladagolást. Ez fokozottan vonatkozik az idős, károsodott veseműködésű vagy légzésfunkció-zavarban szenvedő betegekre (pulmonalis oedema kockázata). Az opioid-toxicitás általános tünetei közé tartozik a zavartság, aluszékonyság, lassú vagy felületes légzés, szűk pupillák, hányinger, hányás, székrekedés és étvágytalanság. Súlyos esetekben előfordulhat életet veszélyeztető, és ritkán fatális keringési és légzési elégtelenség.

A járművezető képességet és a balesetveszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért alkalmazása során egyénileg kell meghatározni az adagolást és azt a gyógyszer mennyiséget, amely mellett ilyen munka végezhető. Az anyatejbe átjutó kodein-foszfát a szoptatott csecsemőben mérgezési tüneteket okozhat (légzésdepresszió, elhúzódó elimináció, addikció, elvonási tünetek). A barbiturátok, benzodiazepinek fokozzák a kodein légzésdepressziót kiváltó hatását.

Hosszantartó adagolás megszakítása után elvonási tünetek (izgatottság, álmatlanság) léphetnek fel.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túladagolás következhet be.

A készítmény alkalmazása során alkoholtartalmú ital fogyasztása tilos.

Kölcsönhatás

Kodein

A kodein dózisfüggő módon fokozza a központi idegrendszeri depressziót okozó gyógyszerek, azaz például az anesztikumok, benzodiazepinek, fenotiazinok, barbiturátok, centrális relaxánsok és az alkohol hatását. Befolyásolhatja a triciklusos antidepresszánsok és a MAO-gátlók hatását. A CYP2D6 inhibitorok, azaz például a kinidin, fluoxetin és néhány neuroleptikum csökkenti a kodein analgetikus hatását.

A kodein indukálta légzésdepresszió fokozódhat azoknál a betegeknél, akik triciklusos antidepresszánsokat (imipramin, amitriptilin), barbiturátokat, benzodiazepineket kapnak. A MAO-gátlók, pl. tranilcipromin kombinált alkalmazása erősítheti a készítmény központi idegrendszerre gyakorolt hatását, és előre nem látható súlyosságú mellékhatásokat okozhat. A készítmény ezért nem adható bármilyen MAO-gátló gyógyszerrel történt kezelés befejezését követő 2 héten belül. A készítmény fokozza az analgetikumok hatását. A készítmény hatásosságát csökkenthetik az egyidőben alkalmazott opioid-agonisták és az olyan antagonisták, mint pl. a buprenorfin, illetve pentazocin. A cimetidin és a májmetabolizmust befolyásoló egyéb gyógyszerek fokozhatják a készítmény hatását. Emelkedett plazmaszintet eredményező morfinbomlás-gátlást figyeltek meg a morfin-kezelésben részesülő betegeknél. Ez a hatás a kodein esetében sem zárható ki.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplaszticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemén, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-

szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Kodein

Émelygés, hányinger, székrekedés, szédülés, álmoság, hypersensitivitási reakció, urticaria, exanthema. légzésdepresszió.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Betegájékoztató cikkely

206/2022/02



Suppositorium analgeticum forte

(Supp. analg. fort.)

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak csillapítására alkalmazható kúp, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db kúpban

0,03 g Kodein-foszfát-szeszkvihidrát: központi idegrendszeri támadásközpontú fájdalom- és köhögéscsillapító.

0,10 g Koffein-nátrium-benzoát: központi idegrendszeri izgató hatása van.

0,90 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.

Egyéb összetevők: szilárd zsír.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Végbélkúp. Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Ha az orvos másképp nem rendeli szokásos adagja: fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe kell helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként. Csak felnőttek alkalmazhatják. A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, ismételt orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Légutak szűkületével járó légzészavar, a légzőközpont kóros, csökkent működésével járó állapota, krónikus székrekedés. Koffein-, pirazon- és kodein-származékokkal, továbbá más fájdalomcsillapítókkal és rheumaellenes szerekkel szembeni túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$) illetve a kórelőzményében szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Súlyos máj- vese- és szívelégtelenség. Gyomorfekély. 18 év alatti életkor. Szoptatás időszaka. Terhesség.

Ne alkalmazza a készítményt, ha tudomása van arról, hogy az Ön szervezete nagyon gyorsan alakítja át a kodeint morfinná.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény egyik hatóanyaga, a metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképtérképekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladást jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

Kodein tartalma miatt a készítmény a kockázatok és előnyök mérlegelése után alkalmazható:

- ha opioid (pl. erős fájdalomcsillapító)-függőségben szenved,
- ha csökkent az éberségi szintje,
- koponyaűri nyomásfokozódással járó állapotokban,
- ha a légzőközpont és a légzésfunkció zavaraiiban szenved,
- ha monoamino-oxidáz (MAO)-gátlókat is szed (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek),
- ha krónikus hörgőgyulladás vagy asztma miatt légzési problémái vannak.

A gyógyszer hatóanyag-kombinációjában jelenlévő kodein miatt a készítmény tartós, nagy adagban történő alkalmazása hozzászokás miatti hatástalansághoz és pszichés, illetve fizikai függőség kialakulásához vezethet. Más opioidokkal (erős hatású fájdalomcsillapítók) szemben hasonló hozzászokás alakulhat ki. A már opioidfüggőségben

szenvető betegeknel – még azoknál is, akiknél a betegség tünetei csökkentek – valószínűleg gyors visszaesés következik be. A heroinfüggők a kodeint heroinhelyettesítő szernek tekintik. Alkohol- és nyugtatófüggőségben szenvedők ugyancsak hajlamosak arra, hogy kodeinfüggővé váljanak. Nyugtatók (pl. barbiturátok, benzodiazepinek) fokozzák a kodein légzésdepressziót kiváltó hatását.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy működés esetén, és időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiatalok), mert túlادagolás következhet be.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Hosszantartó adagolás megszakítása után elvonási tünetek léphetnek fel (izgatottság, álmatlanság). A járművezető képességet és a balesetveszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért alkalmazása során egyénileg kell meghatározni az adagolását és azt a gyógyszer mennyiséget, amely mellett ilyen munka végezhető. Az anyatejbe átjutó kodein a szoptatott csecsemőben mérgezési tüneteket okozhat (légzésdepresszió, elhúzóódó kiürülés, házzások, elvonási tünetek).

A készítmény alkalmazásának idején szeszesital fogyasztása tilos!

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Különösen fontos a kezelőorvos tájékoztatása, ha Ön az alábbi gyógyszereket szedi:

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- acetilszalicilsav: az acetilszalicilsav (ASA) vérlemezkékre gyakorolt hatása csökkenhet. Ha Ön a szíve védelmére alacsony adagban szedi az acetilszalicilsavat, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a készítményt, és egyúttal szorosabb megfigyelés alatt tarthatja Önt.
- bupropion (depresszió kezelésére szolgáló vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer),
- véralvadásgátló gyógyszerek (szájon át szedett antikoagulánsok),
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- lítium (mentális betegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladásgátlók, fájdalomcsillapítók (pl. paracetamol),
- cimetidin (gyomorsavtermelést gátló szer), szájon át szedett fogamzásgátlók, ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók), diszulfiram (alkoholról leszoktató szer)
- nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- metadon [tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére],
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimus (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknel alkalmazták),
- szertralin (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer),
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (triciklusos antidepresszánsok pl. imipramin, amitriptilin),
- barbiturátok (nyugtató, altató gyógyszerek),
- benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek),
- monoamino-oxidáz (MAO)-gátlók (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
Metamizol

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr- és nyálkahártya-elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma,

toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *vérelemezszám-csökkenés (thrombocytopenia) tünetei*: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vörsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A *súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei*: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölhetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Kodein

Émelygés, hányinger, székrekedés, szédülés, álmoság, túlérzékenységi reakció, csalánkiütés, bőrkiütés, légzőközpont hosszantartó, csökkent működése (légzésdepresszió).

Koffein

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogásérzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

207/2022/02



Suppositorium antimigrainicum

(Supp. antimigrain.)

Antimigrainicum.

ATC besorolás: migrain-ellenes szerek – ergot alkaloidok N02CA.

Javallat

Fejfájás, enyhe és közepes erősségű akut migrénes roham.

Rp.

Ergotamini tartratis

miligramma unum (g 0,001)

Coffeini

centigrammata decem (g 0,10)

Paracetamoli

centigrammata quadraginta (g 0,40)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No decem (X).

D.S.: Végbélkúp. [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.] **Hűtőszekrényben tartandó! Csak felnőtteknek!**

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás:* Migrén esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 4 órás időközönként. A készítmény legfeljebb 2 napig alkalmazható.

Hatóanyagok

Ergotamini tartras: *alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érszűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.*

Coffeinum: *psychostimuláns.*

Paracetamolum: *lázcsökkentő, fájdalomcsillapító. Hatását a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlása útján fejt ki.*

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Perifériás érbetegségek. Angina pectoris, hypertensio súlyos esetei, coronaria elégtelenség, tachycardia. Hyperthyreosis. Phobia. Sepsis. Glaucoma. Stroke. Ischémiás szívbetegségek. Jelentős máj- és veseműködési zavar, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A készítmény ergotamin tartalma miatt szerotonin agonistákkal csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óvatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin dependencia miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – ún. akkomodációs zavar, álmoság – gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel. Paracetamol tartalma miatt alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegség esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Paracetamol tartalma miatt más paracetamol tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Ergotamin tartalma miatt

Együttadása kerülendő az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érszűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vasoconstrictio megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ergotamin tartalma miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal, (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin tartalmú készítmény az elhúzódó vasospasticus reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimptomimetikumok, allopurinol,

cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfinpirazon.

Paracetamol tartalma miatt

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. Probenecid gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Alkohol fogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Koffein tartalma miatt

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoosságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmoosság, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, akkomodációs zavarok, hányinger, hányás, hasi fájdalmak, szájszárazság, obstipáció, vizeletürítési nehézségek, gyengeség, lokális ödéma, szomjúságérzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrkiütések, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, shock, ehhez kapcsolódóan verejtékezés szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, agranulocytosis (igen ritkán) előfordulhat. A kezelést azonnal fel kell függeszteni a vasoconstrictio szimptomáinak megjelenésekor. Érzékeny betegeknél, súlyos fertőzésekben, máj, vese vagy perifériás vascularis betegségben szenvedők az akut vagy krónikus mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúság-érzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, bőrkiütés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlérzékenység esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy cyanosissal, izomfájdalmakkal. Végül gangrena fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán myocardialis infarktus is jelentkezhet.

Kezelés túladagolás esetén

A túladagolás mindkét formájában fontos a keringés fenntartása azért, hogy megelőzzük a gangrena kialakulását, intravénás infúzióban nitroprusszid-nátriumot, heparint és dextran 40-et kell adni, minimalizálva a thrombosis veszélyét. Az ischaemiás fájdalmakra fájdalomcsillapító adása javasolt.

Koffein okozta mellékhatások

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Paracetamol okozta mellékhatások

Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat, nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre.

Gyógyszerészi cikkely

207/2022/02



Suppositorium antimigrainicum

(Supp. antimigrain.)

Ergotamini tartras* 0,01 g

Coffeinum 1,0 g

Paracetamolium 4,0 g

Adeps solidus 50 qu.s

10 db végbélkúp

*0,10 g 10%-os mannitos porhígításból mérve.

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege kb. 3 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. [A vényen szereplő utasítás.] Hűtőszekrényben tartandó. Csak felnőtteknek.

Eltartás gyógyszerárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Antimigrainicum.

ATC besorolás: migrain-ellenes szerek – ergot alkaloidok N02CA.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás:* Migrén esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 4 órás időközönként. A készítmény legfeljebb 2 napig alkalmazható.

Hatóanyagok

Ergotamini tartras: alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érszűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.

Coffeinum: psychostimuláns.

Paracetamolium: lázcsökkentő, fájdalomcsillapító. Hatását a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlása útján fejti ki.

Javallat

Fejfájás, enyhe és közepes erősségű akut migrénes roham.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Perifériás érbetegségek. Angina pectoris, hypertensio súlyos esetei, coronaria elégtelenség, tachycardia. Hyperthyreosis. Phobia. Sepsis. Glaucoma. Stroke. Ischémiás szívbetegségek. Jelentős máj- és veseműködési zavar, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A készítmény ergotamin tartalma miatt szerotonin agonistákkal csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óvatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin dependencia miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – ún. akkomodációs zavar, álmoság – gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel. Paracetamol tartalma miatt alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebetegyek esetében, továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Paracetamol tartalma miatt más paracetamol tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető.

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Ergotamin tartalma miatt

Együttadása kerülendő az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érsűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vasoconstrictio megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ergotamin tartalma miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal, (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin tartalmú készítmény az elhúzódó vasospasticus reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimpatomimetikumok, allopurinol, cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfinpirazon.

Paracetamol tartalma miatt

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus metabolitjainak képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. Probenecid gátolja a paracetamol metabolizmusát, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Anticoagulánsokkal együtt adva a prothrombin-idő megnyúlhat. Alkohol fogyasztás növeli a paracetamol hepatotoxicitását.

Koffein tartalma miatt

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin, a verapamil, a diszulfiram és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztadiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmoság, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, akkomodációs zavarok, hányinger, hányás, hasi fájdalom, szájszárazság, obstipáció, vizeletürítési nehézségek, gyengeség, lokális ödéma, szomjúságérzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrkiütések, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, shock, ehhez kapcsolódóan verejtékezés szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, agranulocytosis (igen ritkán) előfordulhat. A kezelést azonnal fel kell függeszteni a vasoconstrictio tünetjeinek megjelenésekor. Érzékeny betegeknél, súlyos fertőzésekben, máj, vese vagy perifériás vascularis betegségben szenvedők az akut vagy krónikus mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúság-érzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, hypotensio, bőrkiütés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlerzékenység esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy cyanosissal, izomfájdalmakkal. Végül gangrena fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán myocardialis infarktus is jelentkezhet.

Kezelés túladagolás esetén

A túladagolás mindkét formájában fontos a keringés fenntartása azért, hogy megelőzzük a gangrena kialakulását, intravénás infúzióban nitroprusszid-nátriumot, heparint és dextran 40-et kell adni, minimalizálva a thrombosis veszélyét. Az ischaemiás fájdalmakra fájdalomcsillapító adása javasolt.

Koffein okozta mellékhatások

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Paracetamol okozta mellékhatások

Ritkán allergiás reakciók: erythema, urticaria, nyálkahártya duzzanat, nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre.

Betegájékoztató cikkely

207/2022/02



Suppositorium antimigrainicum

(Supp. antimigrain.)

Javallat

Fejfájás, enyhe és közepes erősségű heveny migrénes roham.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db kúpban

1,0 mg Ergotamin-tartarát: alfa-adrenerg blokkoló. Az agyi és a perifériás erek simaizomzatára kifejtett közvetlen stimuláló hatása révén érsűkítő. Az artériák pulzálását csökkenti, ezért migrén terápiában alkalmazható.

0,10 g Koffein: a központi idegrendszer működését serkenti.

0,40 g Paracetamol: lázcsökkentő, fájdalomcsillapító.

Egyéb összetevők: szilárd zsír.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Ha az orvos másképp nem rendel szokásos adagja: migrén esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 4 órás időközönként. A készítmény legfeljebb 2 napig alkalmazható.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység. Súlyos vese- és májműködési zavarok. Terhesség, szoptatás. Alacsony fehérvérsejtszám, vérképzőszervi károsodások, vérszegénység. Perifériás érbetegségek, szív táji szorító fájdalom, magas vérnyomás súlyos esetei, koszorúér elégtelenség, szapora szív működés. Pajzsmirigy túlműködés. Kóros félelem. Vérmérgezés. Zöldhályog. Sztroke. Vérellátási zavar következtében kialakult szívbetegség. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, a hemoglobin lebontás örökletes zavara. 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény ergotamin tartalma miatt a szerotonin hatást kiváltó gyógyszerekkel csak megfelelő óvintézkedések mellett alkalmazható. Óatosan szedhető az esetlegesen kialakuló ergotamin függőség miatt (ergotizmus). A betegeket figyelmeztetni kell az adagolás pontos betartására. Lehetséges mellékhatásai miatt – így a szem alkalmazkodási zavara, álomosság – gépjárművezetésekor és gépek kezelésekor a gyógyszer alkalmazása óvatosságot igényel. Paracetamol tartalma miatt alkalmazása megfontolandó mérsékelt fokú máj- és vesebeteg esetében,

továbbá olyanoknál, akik egyéb, májműködést befolyásoló gyógyszert szednek. Paracetamol tartalma miatt más paracetamol tartalmú gyógyszerrel együtt nem szedhető.

Koffeintartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegségek, fokozott pajzsmirigy működés esetén, és időseknel, leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffeintartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energitalok), mert túlادagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Ergotamin

Együttadása kerülendő az ergotizmus kialakulásának veszélye miatt erős CYP3A4 gátlókkal, pl. makrolid antibiotikumokkal (oleandomicin, eritromicin), HIV proteáz inhibitorokkal stb.; az ergotamin érszűkítő hatása miatt szimpatomimetikumokkal (pl. adrenalin); a perifériális vasoconstrictio megnövekedett veszélye miatt béta-receptor blokkolókkal. A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy ergotamin tartalma miatt nem adható együtt szerotonin (5-HT) agonistákkal, (pl. szumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán). Az egymást követő adagolás lehetséges; zolmitriptán és ergotamin között legkevesebb 6 óra, a szumatriptán és a rizatriptán esetében legkevesebb 24 óra szükséges az ergotamin tartalmú készítmény használatának befejezését követően. A szumatriptán-kezelést követően legkevesebb 6 óra múlva alkalmazható ergotamin tartalmú készítmény az elhúzódó vasospasticus reakció kockázata miatt. A készítmény alkalmazása során a következő gyógyszereket is figyelembe kell venni: amantadin, néhány antihisztamin, fenotiazin, triciklikus antidepresszánsok, MAO bénítók, paraszimptomimetikumok, allopurinol, cimetidin, diszulfiram, fluvoxamin, kinolin származékok, tiabendazol, orális fogamzásgátlók, fenitoin és más antikonvulzánsok, ritonavir, rifampicin és szulfonpirazon.

Paracetamol

Májenzim-induktor hatású gyógyszerek (egyes hipnotikumok, antiepileptikumok, így a fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, továbbá szalicilamid, glutetimid, rifampicin), mivel fokozzák a paracetamol toxikus anyagcsere termékeinek képződését, egyébként ártalmatlan dózisa is májkárosodást okozhatnak. Probenecid: gátolja a paracetamol lebontását, így emeli annak vérszintjét. Metoklopramid, domperidon fokozzák a paracetamol felszívódását. A kolesztiramin viszont csökkenti a paracetamol felszívódását. Gyomorürülést lassító szerek (pl. propantelin) ronthatják a paracetamol felszívódását és hatását. Gyomorürülést gyorsító szerek (pl. metoklopramid) a paracetamol felszívódását gyorsítva fokozzák annak hatását. Véralkoholmérővel együtt adva a protrombin-idő megnyúlhat. Alkohol fogyasztás növeli a paracetamol májkárosító hatását.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (fájdalomcsillapítók) felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek) okozta álmoságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin (gyomorsavtermelést gátló gyógyszer), az orális fogamzásgátló gyógyszerek (etinilösztadiol), a ciprofloxacín, az enoxacin (antibiotikumok), a verapamil, mexiletin (szívrítmus-szabályozók) és a diszulfiram (alkoholról leszoktató szer).

A koffein igen magas adagban csökkenti a teofilin (aszma ellenes gyógyszer) metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A diszulfiram és az etinilösztadiol növeli a koffein hatását. A nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer) fokozza a koffein kiürülését.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnek bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ergotamin okozta mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek: álmoság, ujjakon viszkető és zsibbadó érzés, szemészeti tünetek, a szem alkalmazkodási zavara, hányinger, hányás, hasi fájdalmak, szájszárazság, szorulás, vizeletürítési nehézségek, gyengeség, helyileg szöveti vizenyő, szomjúságérzés. Súlyosabb esetben hasmenés, izzadás, bőrkiütések, gyors és gyenge pulzus, vérnyomáscsökkenés, sokk, ehhez kapcsolódóan verejtékezés, szédülés, hányinger, gyengeség, fulladás, arcduzzanat, viszketés, heves szívdobogás, a fehérvérsejtszám drasztikus csökkenése (igen ritkán). A kezelést azonnal fel kell függeszteni az érszűkítés okozta tünetek megjelenésekor. Érzékeny betegek, súlyos fertőzésekben,

máj, vese vagy perifériás érbetegségben szenvedők a heveny vagy idült mérgezés tüneteit is mutathatják akár a terápiás dózis alkalmazása esetén is.

Túladagolás

Az akut túladagolás tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, extrém szomjúságérzés, zsibbadás, hidegrázás, gyors és gyenge pulzus, vérnyomáscsökkenés, bőrkütiés, görcsrohamok, zavartság, eszméletvesztés. A krónikus túladagolás tünetei túlérzékenység esetén vagy terápiás túladagolás következtében jöhetnek létre. Súlyos keringési zavarok léphetnek fel különösen a lábfejen és lábszáron „dermedt” zsibbadt érzéssel, sápadtsággal vagy a bőr kékes elszíneződésével, izomfájdalmakkal. Végül üszkösödés fejlődik ki a lábujjon és néha a kéz ujjain. Ritkán szívinfarktus is jelentkezhet.

Koffein okozta mellékhatások

Koffeintartalma miatt a készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, remegés, szapora szívverés, szívritmuszavar, szívdobogásérzés, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.

Paracetamol okozta mellékhatások

Ritkán allergiás reakciók: bőrvörösödés, csalánkiütés, nyálkahártya duzzanat, nagyon ritkán csontvelőt érintő reakciók: fehérvérsejt mérsékelt vagy drasztikus csökkenése, a vérlemezkeszám csökkenése. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során veseműködési zavar és toxikus májkárosodás jöhet létre.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

211/2022/02

Suppositorium metamizoli 100 mg

(Supp. metamizol. 100 mg)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom- és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Rp.

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata decem (g 0,10)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

D.S.: Végbélkúp. A beteg életkorának és testtömegének megfelelő adagolás. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Fontos tudnivalók

A 100 mg-os végbélkúp elsősorban 3 hónapos kortól 2 éves korig és csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott, ha a csecsemő vagy kisgyermek testtömege 8-12 kg között van. *Szokásos adagolás:* szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órák időközönként alkalmazható. 5 kg-os csecsemőnek ½ kúpot javasolt naponta legfeljebb 4-szer. 6 kg-os és 7 kg-os csecsemőnek az orvos egyedi mérlegelése alapján egyszeri adagként ½ vagy egy 100 mg-os kúp, 13 és 14 kg testtömeg esetén pedig 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp rendelhető. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Pirazon-származékok iránti ismert túlérzékenység. 3 hónaposnál fiatalabb, illetve az 5 kg-nál kisebb testsúlyú csecsemők esetében a biztonságosságra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően). Haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések vagy a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma-szindróma. Reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Hepatikus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek.

Figyelmeztetés

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vértépet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/ anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulni. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A beteg hozzátartozóját tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert,

nincs szükség az adag csökkentésére. Legyengült és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknek az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevitel kerülendő.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek kaptoprillal, triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknek a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása efavirenzzel, valproáttal, ciklosporinnal vagy takrolimusszal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.
- Fenobarbitál jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknek az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimzinteket.

Gyógyszerési cikkely

211/2022/02

Suppositorium metamizoli 100 mg

(Supp. metamizol. 100 mg)

Metamizolum natricum monohydricum

0,60 g

Adeps solidus compositus FoNo VIII.

qu.s.

6 db végbélkúpra

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege 1,2 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. A beteg életkorának és testtömegének megfelelő adagolás. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Fontos tudnivalók

A 100 mg-os végbélkúp elsősorban 3 hónapos kortól 2 éves korig és csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott, ha a csecsemő vagy kisgyermek testtömege 8–12 kg között van. *Szokásos adagolás:* szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órás időközönként alkalmazható. 5 kg-os csecsemőnek ½ kúp javasolt naponta legfeljebb 4-szer. 6 kg-os és 7 kg-os csecsemőnek az orvos egyedi mérlegelése alapján egyszeri adagként ½ vagy egy 100 mg-os kúp, 13 és 14 kg testtömeg esetén pedig 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp rendelhető. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Pirazon-származékok iránti ismert túlérzékenység. 3 hónaposnál fiatalabb, illetve az 5 kg-nál kisebb testsúlyú csecsemők esetében a biztonságosságra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően). Haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések vagy a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma-szindróma. Reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Hepatikus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek.

Figyelmeztetés

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/ anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulni. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A beteg hozzátartozóját tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekinteni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Legyengült és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevitel kerülendő.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismertén kölcsönhatásba léphetnek kaptoprillal, triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása efavirenzzel, valproáttal, ciklosporinnal vagy takrolimusszal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.
- Fenobarbitál jelenlétében a pirazonon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínézödés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Betegájékoztató cikkely

211/2022/02

Suppositorium metamizoli 100 mg

(Supp. metamizol. 100 mg)

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db kúpban**

0,1 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.

Egyéb összetevők: szilárd zsír, poliszorbát 20.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Gyermekgyógyszer. A 100 mg-os végbélkúp elsősorban 3 hónapos kortól 2 éves korig és csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott, abban az esetben, ha a csecsemő vagy kisgyermek testtömege 8–12 kg között van. Szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órás időközönként alkalmazható. 5 kg-os csecsemőnek fél kúp javasolt naponta legfeljebb négyszer. 6-7 kg-os csecsemőnek az orvos egyedi mérlegelése alapján egyszeri adagként fél vagy egy 100 mg-os kúp, 13-14 kg testtömeg esetén pedig 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp rendelhető. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben a kezelt személynél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. A 3 hónaposnál fiatalabb, illetve az 5 kg-nál kisebb testsúlyú csecsemők esetében a biztonságosságra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A gyomorvádék nyelőcsőbe történő visszaáramlása (reflux). Csökkent fehérvérsejtszám. Fájdalomcsillapítókkal és reuma elleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően), vagy öröklődő vérékenység, vérékenységet okozó betegségek, illetve a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, a hemoglobin anyagcsere májkárosodás következtében előálló zavara. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen a kezelt személy kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény egyik hatóanyaga, a metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körütekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocytosis), és a vörös és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképzési zavarokra utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása kizárólag orvosi javaslatra és az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról

(DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli a gyermekben. Ilyen esetben a gyermek a későbbiekben sem kaphat metamizol-tartalmú gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladás jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon a kezelőorvoshoz, ha májbetegség tünetei jelentkeznek a gyermekben, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). A kezelőorvos ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt a gyermeknél, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már nála májbetegség.

Legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat. Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevitel kerülendő.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa a kezelőorvost, gyógyszerészt, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül a kezelt személy bármelyiket is alkalmazza.

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. paracetamol),
- cimetidin (gyomorsav-termelést gátló szer), ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimusz (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák)
- fenobarbitál (epilepszia kezelésére alkalmazzák).

Tájékoztassa a kezelőorvost vagy a gyógyszerészt a kezelt személy jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is!

Lehetséges mellékhatás

Ha a kezelt személynél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost vagy gyógyszerészt.

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezkék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr- és nyálkahártya-elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a gyermek kezelését azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi,

valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A vérlemezke-szám csökkenés (thrombocytopenia) tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vörsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Amennyiben a kezelt személynél súlyos allergiás reakciót, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

212/2022/02

Suppositorium metamizoli 200 mg

(Supp. metamizol. 200 mg)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Rp.

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata viginti (g 0,20)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

D.S.: Végbélkúp. A beteg életkorának és testtömegének megfelelő adagolás. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Fontos tudnivalók

Szokásos adagolása: szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órás időközönként alkalmazható. A 200 mg-os végbélkúp elsősorban 2 éven felüli gyermekeknek ajánlott, ha testtömegük 15–25 kg között van. 13 és 14 kg testtömeg esetén egyedi mérlegelés alapján adható 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Pirazon-származékok iránti ismert túlérzékenység. 13 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem adható. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően). Haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések vagy a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma-szindróma. Reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenázhiány. Hepatikus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek.

Figyelmeztetés

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulni. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A beteg hozzátartozóját tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramegkezelni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Legyengült és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevétel kerülendő.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek kaptoprillal, triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása efavirenzzel, valproáttal, ciklosporinnal vagy takrolimusszal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.
- Fenobarbitál jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitiszt, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Gyógyszerési cikkely

212/2022/02

Suppositorium metamizoli 200 mg

(Supp. metamizol. 200 mg)

Metamizolum natricum monohydricum

1,2 g

Adeps solidus compositus FoNo VIII.

qu.s.

6 db végbélkúpra

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege 1,2 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. A beteg életkorának és testtömegének megfelelő adagolás. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Eltartás gyógyszerertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Fontos tudnivalók

Szokásos adagolása: szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órás időközönként alkalmazható. A 200 mg-os végbélkúp elsősorban 2 éven felüli gyermekeknek ajánlott, ha testtömegük 15–25 kg között van. 13 és 14 kg testtömeg esetén egyedi mérlegelés alapján adható 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejtí ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Pirazon-származékok iránti ismert túlérzékenység. 13 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem adható. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően). Haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések vagy a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma-szindróma. Reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenázhiány. Hepatikus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek.

Figyelmeztetés

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dózisfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet.

A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett

történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A beteg hozzátartozójának figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/ anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulni. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A beteg hozzátartozóját tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekinteni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Legyengült és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevitel kerülendő.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A pirazononok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek kaptoprillal, triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása efavirenzzel, valproáttal, ciklosporinnal vagy takrolimusszal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.
- Fenobarbitál jelenlétében a pirazonon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szünni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínézödés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívűti szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Betegájékoztató cikkely

212/2022/02

Suppositorium metamizoli 200 mg

(Supp. metamizol. 200 mg)

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db kúpban**

0,2 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.

Egyéb összetevők: szilárd zsír, poliszorbát 20.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Gyermekgyógyszer. Szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni. Naponta legfeljebb 3-szor, 6 órás időközönként alkalmazható. A 200 mg-os végbélkúp elsősorban 2 éven felüli gyermekeknek ajánlott, ha testtömegük 15–25 kg között van. 13 és 14 kg testtömeg esetén egyedi mérlegelés alapján adható 100 mg-os vagy 200 mg-os kúp. Az adagolás rendjét úgy kell meghatározni, hogy a napi adag ne lépje túl a 40 mg/ttkg-ot. Csak rövid távú (legfeljebb 3-4 nap) kezelésre ajánlott. Az egyedi adagolás meghatározásakor a láz, illetve az egyéni érzékenység mértékét figyelembe kell venni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben a kezelt személynél nem alkalmazható a készítmény.

A gyomorvádék nyelőcsőbe történő visszaáramlása (reflux). A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám. Fájdalomcsillapítókkal és reumaelleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy öröklődő vérékenység, vérékenységet okozó betegségek, illetve a vérképzőszervi rendszer egyéb betegségei. Gyomorfekély, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány, a hemoglobin anyagcsere májkárosodás következtében előálló zavara. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. 13 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem adható.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen a kezelt személy kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény egyik hatóanyaga, a metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknek, akiknél fokozott körütekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknek,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocytosis), és a vörös és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképtelenségekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása kizárólag orvosi javaslatra és az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli a gyermekén. Ilyen esetben a gyermek a későbbiekben sem kaphat metamizol-tartalmú gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladás jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon a kezelőorvoshoz, ha májbetegség tünetei jelentkeznek a gyermekben, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). A kezelőorvos ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt a gyermeknél, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már nála májbetegség.

Legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat. Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

A készítmény alkalmazása idején minden fajta alkoholbevitel kerülendő.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa a kezelőorvost, gyógyszerészt, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül a kezelt személy bármelyiket is alkalmazza.

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (pl. paracetamol),
- cimetidin (gyomorsav-termelést gátló szer), ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimusz (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák),
- fenobarbitál (epilepszia kezelésére alkalmazzák).

Tájékoztassa a kezelőorvost vagy a gyógyszerészt a kezelt személy jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha a kezelt személynél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost vagy gyógyszerészt.

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezkék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr és nyálkahártya elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a gyermek kezelését azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *vérlemezkesszám-csökkenés (thrombocytopenia) tünetei*: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú véresejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei: hideg verítékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Amennyiben a kezelt személynél súlyos allergiás reakciót, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

213/2022/02

Suppositorium metamizoli 500 mg

(Supp. metamizol. 500 mg)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Rp.

Metamizoli natrici monohydrici

centigrammata quinquaginta (g 0,50)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

D.S.: Végbélkúp. Szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 6 órák időközönként. Hűtőszekrényben tartandó!

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Ellenjavallat

Pirazon származékok iránti ismert túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramegkezelni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismertén kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).
- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idioszinkhrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szünni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Gyógyszerési cikkely

213/2022/02

Suppositorium metamizoli 500 mg

(Supp. metamizol. 500 mg)

Metamizolum natricum monohydricum

3,0 g

Adeps solidus compositus FoNo VIII.

qu.s.

6 db végbélkúp

Készítés

Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege lehetőség szerint kb. 2 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. Szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 6 órás időközönként. Hűtőszekrényben tartandó!

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – metamizol-nátrium N02BB02.

Hatóanyagok

Metamizolum natricum monohydricum: erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz- és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejt ki. Az anyatejbe kiválasztódik.

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Ellenjavallat

Pirazon származékok iránti ismert túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis anafilaxiák sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban),

a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újakezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Terhesség első és második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható.

Kölcsönhatás

- Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki.
- Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell.
- A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.
- A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.
- Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

- A metamizol erősítheti az alkohol hatását.
- Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Mellékhatás

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szünni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzió reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Betegájékoztató cikkely

213/2022/02

Suppositorium metamizoli 500 mg

(Supp. metamizol. 500 mg)

Javallat

Fájdalomcsillapító erős fájdalom csillapítására, ha más terápiás kezelés nem javallott. Lázcsillapító egyéb kezelésre nem reagáló magas láz esetén.

Összetétel**Hatóanyagok 1 db kúpban**

0,5 g Metamizol-nátrium: erős fájdalomcsillapító, lázcsillapító hatású vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.

Egyéb összetevők: szilárd zsír, poliszorbát 20.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Végbélkúp. *Szokásos adagja:* szükség esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 4-szer, legalább 6 óras időközönként. A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben nem alkalmazható a készítmény.

Pirazon- származékok iránti túlérzékenység. Csökkent fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve a kórelőzményében szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Heveny gyomor- és nyombélfekély, nyelőcső reflux. Fájdalomcsillapítókkal és reumaellenes szerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. A hemoglobin anyagcsere májkárosodás következtében előálló zavara. Súlyos máj- vese- és szívelégtelenség. Terhesség harmadik harmada. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknél, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknél,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös- és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképzési zavarokra utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladás jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrvizketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknel, legyengült betegeknél az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

Terhesség első és második harmadában csak orvosi javaslatra, egyéb terápia hiányában alkalmazható.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

- ciklosporin (az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer),
- klórpromazin (pszichés betegségek tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metotrexát (daganatok, valamint bizonyos reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer). Ezt a kombinációt el kell kerülni.
- acetilszalicilsav: az acetilszalicilsav (ASA) vérlemezkékre gyakorolt hatása csökkenhet. Ha Ön a szíve védelmére alacsony adagban szedi az acetilszalicilsavat, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazhatja-e a Suppositorium analgeticum FoNo VII. Naturland-ot, és egyúttal szorosabb megfigyelés alatt tarthatja Önt.
- bupropion (depresszió kezelésére szolgáló vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer),
- véralvadásgátló gyógyszerek (szájon át szedett antikoagulánsok),
- kaptopril (magas vérnyomás és egyes szívbetegségek kezelésére használt gyógyszer),
- lítium (mentális betegségek kezelésére használt gyógyszer),
- a vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek (vizelethajtók, pl. triamterén),
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihipertenzívumok),
- szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. paracetamol),
- benzodiazepinek (szorongásoldó gyógyszerek),
- cimetidin (gyomorsav-termelést gátló szer), szájon át szedett fogamzásgátlók, ciprofloxacín (antibiotikum), verapamil és mexiletin (szívritmus-szabályozók), diszulfiram (alkoholról leszoktató szer),
- nikotin (dohányfüggőség kezelésében használt szer),
- efavirenz (HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer),
- metadon [tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére],
- valproát (epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer),
- takrolimus (szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák),
- szertralin (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelő orvosát vagy gyógyszerészét.

Ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejt, a vérlemezke számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr és nyálkahártya elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelmeztető jeleit és tüneteit alább

ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *véremlazkodik-szám csökkenés (thrombocytopenia) tünetei*: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vörsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A *súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelmeztető tünetei*: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomásesés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

223/2022/02



Suppositorium spasmolyticum

(Supp. spasmolyt.)

Spasmolyticum. Analgeticum.

ATC besorolás: gyomor- és bélműködés funkcionális zavaraira ható szerek – papaverin A03AD01.

Javallat

Simaizom görcsrel járó állapotok.

Rp.

Belladonnae folii extracti sicci normati

centigrammata quinque (g 0,05)

Papaverini hydrochloridi

centigrammata decem (g 0,10)

Metamizoli natrici monohydrici

gramma semis (g 0,50)

Vehiculi

quantum satis

M. f. suppositorium.

Dentur tales doses No sex (VI).

S.: Végbélkúp. [A pontos adagolást a vényen az orvosnak minden esetben fel kell tüntetnie.] **Hűtőszekrényben tartandó!**

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: görcsös fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órák időközönként.* A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Belladonnae folii extractum siccum normatum: *anticholinerg hatású növényi kivonat.*

Papaverini hydrochloridum: *a papaverin az ópium vízben oldódó sója, görcsoldó hatású. A Ca^{++} csatornák gátlásával közvetlenül a simaizomsejtekre hatva reversibilisen csökkenti az izomtónust. Spasmolyticus hatásában foszfodieszterázgátló hatása is szerepet játszik. Oldja a gyomor-bél traktus görcseit, a pylorus spasmust, az epekökököt, hatásos a vizeletelvezető rendszer görcsös állapotaiban. Tágítja az agyi ereket, növeli az agyi vérkeringést. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a coronaria-átáramlást. A szívizom ingerlékenységét csökkenti.*

Metamizolum natrium monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.*

Ellenjavallat

Atropinnal és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnel és pirazon-származékokkal szembeni ismert túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/mm^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, anaemia. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. AV-block, myocardialis infactus acut szakasza, coronaria sclerosis. Terhesség. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemzugú glaucoma.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek néhány napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, ismételt orvoshoz kell fordulni.

Extractum belladonnae siccum

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Prostata hyperplasia, csökkent gastrointestinalis motilitas, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknek a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újratekinteni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknek a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknek, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknek a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknek, legyengült betegeknek, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknek az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás

Extractum belladonnae siccum

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagonizálja

Papaverin

A levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulása növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknek, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocytá-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknek, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknek a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Anticoncipiensek, fenobarbital, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás*Extractum belladonnae siccum*

Palpitatio, erős psychomotoros izgalom, akkomodációs zavarok, torokszárazság, bőrkiütés.

Papaverin

Nausea, gyengeség, szédülés, álmoság, fejfájás, arrhythmia, izzadás, anorexia, bőr kipirulás, idiosyncrasiás hepatikus reakció.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzés hajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szünni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszínéződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemén, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Gyógyszerési cikkely**223/2022/02****Suppositorium spasmolyticum**

(Supp. spasmolyt.)

Belladonnae folii extractum siccum normatum 0,30 g**Papaverini hydrochloridum** 0,60 g**Metamizolum natricum monohydricum** 3,0 g**Adeps solidus 50** qu.s

6 db végbélkúp

Készítés

Szükség esetén annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege lehetőség szerint kb. 2 g legyen.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. [A vényen szereplő adagolás.] Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszerárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Spasmolyticum. Analgeticum.

ATC besorolás: gyomor és bélműködés funkcionális zavaraira ható szerek – papaverin A03AD01.

Fontos tudnivalók

Csak vényre adható ki. Erős hatású szert tartalmaz. *Szokásos adagolás: görcsös fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órák időközönként.* A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Hatóanyagok

Belladonnae folii extractum siccum normatum: *anticholinerg hatású növényi kivonat.*

Papaverini hydrochloridum: *a papaverin az ópium vízben oldódó sója, görcsoldó hatású. A Ca^{++} csatornák gátlásával közvetlenül a simaizomsejtekre hatva reversibilisen csökkenti az izomtónust. Spasmolyticus hatásában foszfodieszterázgátló hatása is szerepet játszik. Oldja a gyomor-bél traktus görcseit, a pylorus spasmust, az epekólikát, hatásos a vizeletvezető rendszer görcsös állapotaiban. Tágítja az agyi ereket, növeli az agyi vérkeringést. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a coronaria-átáramlást. A szívizom ingerlékenységét csökkenti.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékel.*

Javallat

Simaizomgörcsrel járó állapotok.

Ellenjavallat

Atropinnal és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnel és pirazon-származékokkal szembeni ismert túlérzékenység. Granulocytopenia ($< 1500/mm^3$), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, anaemia. Aktív pepticus ulcus. Analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni túlérzékenység. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. AV-block, myocardialis infactus acut szakasza, coronaria sclerosis. Terhesség. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemszögű glaucoma.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek néhány napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, ismételt orvoshoz kell fordulni.

Extractum belladonnae siccum

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Prostata hyperplasia, csökkent gastrointestinalis motilitas, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dóziszfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anaflactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialeban szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anaflactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében. Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a későbbiekben sem szabad újramegkezelni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideig alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

Metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás

Extractum belladonnae siccum

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagónizálja.

Papaverin

A levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulása növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen alkalmazott acetilszalicilsav thrombocytá-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Anticoncipiensek, fenobarbital, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Mellékhatás

Extractum belladonnae siccum

Palpitatio, erős psychomotoros izgalom, akkomodációs zavarok, torokszárazság, bőrkiütés.

Papaverin

Nausea, gyengeség, szédülés, álomosság, fejfájás, arrhythmia, izzadás, anorexia, bőr kipirulás, idiosyncrasiás hepatikus reakció.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosyncrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrpírulás és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívritmuszavar, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A súlyos allergiás bőr- és nyálkahártya-reakciók tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemben, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen, ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Betegájékoztató cikkely

223/2022/02



Suppositorium spasmolyticum

(Supp. spasmolyt.)

Javallat

Simaizom görcsrel járó állapotok.

Összetétel

Hatóanyagok 1 db kúpban

0,05 g Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat: *anticholinerg (atropin szerű) hatású növényi kivonat*

0,1 g Papaverin-hidroklorid: *a papaverin az ópium vízben oldódó sója görcsoldó hatású. A Ca++ csatornák gátlásával közvetlenül a simaizom sejtekre hatva visszafordíthatóan csökkenti az izomtónust. Oldja a gyomor-bél traktus görcseit, így a gyomorkapú görcsét, az epekő kólikát, hatásos a vizeletelvezető rendszer görcsös állapotaiban. Tágítja az agyi ereket, növeli az agyi vérkeringést. Csökkenti az erek tónusát és így a vérnyomást, javítja a koszorúér átáramlást. Csökkenti a szívizom ingerlékenységét, továbbá a szív percenkénti összehúzódásának számát.*

0,5 g Metamizol: *erős láz- és fájdalomcsillapító vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt.*

Egyéb összetevők: szilárd zsír.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Csak vényre kapható. Erős hatású szert tartalmaz. Az orvos által megadott használati utasítást minden esetben be kell tartani. Alkalmazási mód: végbélkúp. Ha az orvos másképp nem rendeli szokásos adagja: görcsös fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe helyezni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként. A készítmény alkalmazása alatt alkoholtartalmú italok fogyasztása tilos.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Atropinnal és anticholinerg hatású készítményekkel, papaverinnal és pirazon-származékokkal, továbbá más fájdalomcsillapítókkal és reuma elleni gyógyszerekkel szembeni ismert túlérzékenység. Alacsony fehérvérsejtszám ($< 1500/\text{mm}^3$), illetve az kórtörténetben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége, vérszegénység. Aktív pepticus ulcus. Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzim hiánya. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Szívizom ingervezetési zavar, szívizom infarktus heveny szakasza. Koszorúér meszesedés. A hemoglobin lebontás örökletes zavara. Terhesség. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor, 53 kg alatti testtömeg. Zárt szemzugú zöldhályog.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Gépkocsivezetés, veszélyes munkavégzés kerülendő.

Papaverin

Jóindulatú prosztata megnagyobbodás, a gyomor-bélrendszer működési zavara, beszűkült májfunkció esetén csak óvatosan adható.

Metamizol

Metamizol-tartalmú gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni.

A metamizol nagyon ritkán súlyos, életveszélyes, esetleg halálos kimenetelű immunológiai reakciót, ún. **anafilaxiás sokkot**, illetve más **anafilaxiás/anafilaxia szerű reakciót** okozhat, melyek figyelmeztető jeleit lásd a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt. Ezek megjelenése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni. A metamizol okozta súlyos allergiás reakciók kialakulásának a kockázata megnőhet, ezért a készítmény csak a kezelőorvos javaslatára és szoros megfigyelése alatt alkalmazható:

- asztmában – különösen az asztmát kísérő, polippal együttjáró orr-, orrmelléküreg-gyulladásban is szenvedő, valamint bizonyos túlérzékenységben szenvedő, ún. atópiás betegeknek, akiknél fokozott körültekintéssel kell eljárni,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (ezeket a gyógyszereket a fájdalom és a reuma kezelésére alkalmazzák) szembeni intolerancia, olyan tünetekkel, mint a viszketés és duzzanat (csalánkiütés, angioödéma), és az úgynevezett fájdalomcsillapító-asztma-szindróma,
- idült csalánkiütéses betegeknek,
- színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerrel (pl. benzoátok) szembeni allergia esetén (bőrelváltozások, viszketés kíséri),
- alkohollal szembeni allergia esetén (kis mennyiségű szeszesital fogyasztásakor is tüsszögés, könnyezés, az arc kivörösödése jelentkezik).

A metamizol nagyon ritkán egyes **fehérvérsejtek kórosan alacsony számát** (agranulocitózist), és a vörös- és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék alacsony számát okozhatja, ami súlyos és akár halálos kimenetelű is lehet. A fenti vérképződésekre utaló tünetek megjelenése esetén, melyeknek leírása a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt található, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A készítmény tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben **súlyos bőrreakciókról**, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról vagy Lyell-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a metamizol alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos, a *Lehetséges mellékhatás* pont alatt leírt tünetek bármelyikét észleli. Ilyen esetben a későbbiekben sem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

A vérnyomáseséssel járó reakciók kockázata megnőhet, ezért csak a kezelőorvos javaslatára és szigorú ellenőrzése alatt alkalmazható:

- alacsony vérnyomású betegek, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy kiszáradás esetén,
- magas láz esetén,
- súlyos szívkoszorúér-betegség, és az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén.

Májgyulladás jelentettek metamizol-kezelésben részesülő betegeknek. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Hagyja abba a készítmény alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrvizketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat. Ne alkalmazza a készítményt, ha metamizol-tartalmú gyógyszer alkalmazása során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

Időseknek, legyengült betegeknek az adagot a kezelőorvos javaslata szerint csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek kiválasztódása meghosszabbodhat.

Vese-, illetve májfunkciózavarban szenvedő betegeknek a gyógyszer csak orvosi javaslatra, megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható.

A metamizol alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Az anyatejbe átjutó hatóanyagok a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhatnak.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Más anticholinergicumokkal, neurolepticumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt adva az anticholinerg hatás fokozódhat. Levodopa hatását antagonizálja.

Papaverin

A Levodopa hatását csökkenti, alkohollal, továbbá központi idegrendszeri depressziót előidéző szerekkel együtt adva, a papaverin okozta mellékhatások (álmosság, szédülés) előfordulásának kockázata növekedhet.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyosfokú, kórosan alacsony testhőmérséklet alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát csontvelőkárosító hatása, különösen idős betegeknek, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen

alkalmazott acetilszalicilsav vérlemezke összecsapódást gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, szív-érrendszeri betegségek megelőzése céljából szedik. A pirazon-származékok csoportja kölcsönhatásba léphet szájon át szedett véralvadástgátlókkal, kaptoprillel, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatja a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása).

A metamizol erősítheti az alkohol hatását. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet. Fogamzásgátlók, fenobarbitál, fenilbutazon jelenlétében a pirazon származékok hatása gyengül.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnek bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Standardizált, száraz belladonnalevél kivonat

Zavaró szívdobogás érzés, erős pszichés izgalom, látási zavarok, torokszárazság, bőrkütiés.

Papaverin

Hányinger, gyengeség, szédülés, álomosság, fejfájás, szívritmuszavar, izzadás, étvágytalanság, bőr kipirulás, allergiás jellegű májkárosító hatás.

Metamizol

Metamizol-tartalma miatt ritkán súlyos, és akár halálos kimenetelű allergiás reakciók, mint a csontvelőkárosodás következtében kialakuló fehérvérsejt és más sejtek, így a vörösvérsejtek, a vérlemezék számának nagymértékű csökkenése, súlyos bőr- és nyálkahártya-elváltozások, mint pl. Stevens–Johnson-szindróma vagy Lyell-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos immunológiai reakció alakulhat ki. Ezen mellékhatások jelentkezése esetén – melyek figyelemztető jeleit és tüneteit alább ismertetjük – a kezelést azonnal hagyja abba, és haladéktalanul forduljon orvoshoz. Sürgős orvosi segítségre lehet szükség.

Bizonyos *fehérvérsejtek számának nagymértékű csökkenése (agranulocytosis) tünetei*: az általános egészségi állapot váratlan romlása, pl. nem múló, vagy visszatérő láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint nemi szerv- és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A *vérlemezkeszám-csökkenés (thrombocytopenia) tünetei*: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

Minden típusú vérsejt számának nagymértékű csökkenése (*pancytopenia*) tünetei: pl. gyengeség, véraláfutások megjelenése, a fertőzések előfordulásának megnövekedett valószínűsége.

A *súlyos immunológiai reakció (anafilaxiás sokk, anafilaxiás/anafilaxia szerű) figyelemztető tünetei*: hideg veritékezés, vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szív táji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az immunológiai reakciók (anafilaxiás reakciók) tipikusan bőr-, illetve nyálkahártyatünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölhetnek, egész testre kiterjedő csalánkiütéssel, súlyos vizenyővel (beleértve a gégeödémát), súlyos hörgőgörcsrel, szívritmuszavarral, vérnyomáscsökkenéssel (melyet vérnyomás-emelkedés előz meg) és keringési elégtelenséggel. Főként acetilszalicilsavra, illetve fájdalomcsillapítókra érzékeny asztmás betegeknél, ezek a reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

További, metamizollal összefüggő mellékhatások:

Nagyon ritkán – különösen, ha a kórtörténetben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben fehérjevizeléssel, csökkent vagy esetleg teljesen megszűnt vizeletelválasztással. Egyedi esetekben heveny vesegyulladás is kialakulhat.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti vérnyomáscsökkenés és gyomor-bélrendszeri tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve a heveny májgyulladást, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket a vérben. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni. (A tüneteket részletesebben lásd a *Figyelmeztetés* pont alatt).

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

251/2022/02

Unguentum antirheumaticum

(Ung. antirheum.)

Antirheumaticum. Rubefaciens. Derivans.

ATC besorolás: gyulladásgátlók és reuma ellenes készítmények M01.

Javallat

Rheomás fájdalom enyhítésére külsőleg alkalmazásra.

Rp.

Camphorae racemicae

Levomentholi

aa gramma semis (aa g 0,50)

Methylis salicylatis

grammata quinqe (g 5,0)

Unguenti emulsificantis anionici FoNo VIII.

ad grammata quinquaginta (ad g 50,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Bedörzsölésre. Hűtőszekrényben tartandó!

Fontos tudnivalók

A bedörzsölendő testrészre este és reggel 10-15 percig meleg vizes borogatást teszünk. A bőrt szárazra töröljük, és a vékony rétegben felkent kenőcsöt a bőrbe – célszerűen kanál hátával – enyhén bedörzsöljük. Ezután a testrészt melegen tartjuk. (Száras vatta, flanelkötés alkalmazható.)

Hatóanyagok

Camphora racemica: *bőrizgató, rubefaciens, antiphlogisticum. Hűsítő, local anaestheticum, analgeticum, viszketéscsillapító, enyhe antisepticus hatással rendelkezik.*

Levomentholum: *bőrön helyileg alkalmazva értágító hatású és izgatja a hidegre érzékeny receptorokat, ezért hosszan tartó hidegérzést okoz, melyet analgetikus hatás követ.*

Methylis salicylas: *analgeticum, antiphlogisticum.*

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival szembeni ismert túlérzékenység. Irritált bőrfelületen és nyílt sebekben nem alkalmazható. Terhesség, szoptatás időszaka, 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Kizárólag az érintett területen, szükséges mértékben alkalmazható. 10 napnál tovább, illetve nagy felületen nem alkalmazható. A metil-szalicilát ép bőrön keresztül is felszívódhat és nagy bőrfelületen alkalmazva szisztémás szalicilát hatást okozhat. A készítmény 3,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy amennyiben bőrirritáció, vagy kiütés jelentkezik, melyet a hatóanyagok és a nátrium-lauril-szulfát is okozhat, az alkalmazást abba kell hagyni. A készítményt szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol, mivel szembe kerülve csípő, égető érzést, kötő- és szaruhártya-irritációt, a nyálkahártyákon pedig nyálkahártya-irritációt okozhat. Amennyiben a készítmény szembe, vagy nyálkahártyára kerül, azonnal bő vízzel ki kell mosni. Ha a beteg tünetei a gyógyszer használata során nem enyhülnek, vagy rosszabbodnak, orvosi ellenőrzés szükséges.

Kölcsönhatás

Véralvadásgátlókkal együtt alkalmazva fennállhat a vérzés fokozott kockázata. Fokozott óvatosság ajánlott helyileg, illetve szájon át alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátlók, továbbá szulfonilkarbamid típusú orális antidiabetikumok, szulfonamidok, metotrexát, digoxin, valproát, barbiturátok, lítium egyidejű alkalmazása esetén a hatóanyagok plazmakoncentrációinak esetleges emelkedése miatt. Fényterápia előtt nem alkalmazható.

Mellékhatás

Helyi reakciók az alkalmazás helyén (hólyagok, égő érzés, bőrpír, irritáció, fájdalom, paraesthesia, viszketés és kiütés). Ritkán egyéb túlérzékenységi reakciók, pl. angioödéma is előfordulhatnak.

Gyógyszerési cikkely**251/2022/02****Unguentum antirheumaticum**

(Ung. antirheum.)

I. Camphora racemica	0,50 g
I. Levomentholum	0,50 g
I. Methylis salicylas	5,0 g
II. Unguentum emulsificans anionicum FoNo VIII.	ad 50,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészek homogén keverékét a meglágyított II. részleteivel kihűlésig keverjük.

Expedíció

Tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bedörzsölésre. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Antirheumaticum. Rubefaciens. Derivans.

ATC besorolás: gyulladásgátlók és reuma ellenes készítmények M01.

Fontos tudnivalók

A bedörzsölendő testrészre este és reggel 10-15 percig meleg vizes borogatást teszünk. A bőrt szárazra töröljük, és a vékony rétegben felkent kenőcsöt a bőrbe – célszerűen kanál hátával – enyhén bedörzsöljük. Ezután a testrészt melegen tartjuk. (Száras vatta, flanelkötés alkalmazható.)

Hatóanyagok

Camphora racemica: *bőrizgató, rubefaciens, antiphlogisticum. Hűsítő, local anaestheticum, analgeticum, viszketéscsillapító, enyhe antisepticus hatással rendelkezik.*

Levomentholum: *bőrön helyileg alkalmazva értágító hatású és izgatja a hidegre érzékeny receptorokat, ezért hosszan tartó hidegérzést okoz, melyet analgetikus hatás követ.*

Methylis salicylas: *analgeticum, antiphlogisticum.*

Javallat

Rheumás fájdalom enyhítésére külsőleg alkalmazásra.

Ellenjavallat

A készítmény hatóanyagaival szembeni ismert túlérzékenység. Irritált bőrfelületen és nyílt sebekben nem alkalmazható. Terhesség, szoptatás időszaka, 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Kizárólag az érintett területen, szükséges mértékben alkalmazható. 10 napnál tovább, illetve nagy felületen nem alkalmazható. A metil-szalicilát ép bőrön keresztül is felszívódhat és nagy bőrfelületen alkalmazva szisztémás szalicilát hatást okozhat. A készítmény 3,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon

helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy amennyiben bőrirritáció, vagy kiütés jelentkezik, melyet a hatóanyagok és a nátrium-lauril-szulfát is okozhat, az alkalmazást abba kell hagyni. A készítményt szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol, mivel szembe kerülve csípő, égető érzést, kötő- és szaruhártya-irritációt, a nyálkahártyákon pedig nyálkahártya-irritációt okozhat. Amennyiben a készítmény szembe, vagy nyálkahártyára kerül, azonnal bő vízzel ki kell mosni. Ha a beteg tünetei a gyógyszer használata során nem enyhülnek, vagy rosszabbodnak, orvosi ellenőrzés szükséges.

Kölcsönhatás

Véralvadásgátlókkal együtt alkalmazva fennállhat a vérzés fokozott kockázata. Fokozott óvatosság ajánlott helyileg, illetve szájon át alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátlók, továbbá szulfonilkarbamid típusú orális antidiabetikumok, szulfonamidok, metotrexát, digoxin, valproát, barbiturátok, lítium egyidejű alkalmazása esetén a hatóanyagok plazmakoncentrációinak esetleges emelkedése miatt. Fényterápia előtt nem alkalmazható.

Mellékhatás

Helyi reakciók az alkalmazás helyén (hólyagok, égő érzés, bőrpír, irritáció, fájdalom, paraesthesia, viszketés és kiütés). Ritkán egyéb túlérzékenységi reakciók, pl. angioödéma is előfordulhatnak.

Betegtájékoztató cikkely

251/2022/02

Unguentum antirheumaticum

(Ung. antirheum.)

Javallat

Rheomás fájdalom enyhítésére külsőleges alkalmazásra.

Összetétel

Hatóanyagok 1 g kenőcsben

0,01 g Kámfor: *bőrizgató, bőrvörösítő hatású, gyulladásgátló. Hűsítő, helyi érzéstelenítő, fájdalomcsillapító, viszketéscsillapító, enyhe fertőtlenítő hatással rendelkezik.*

0,01 g Mentol: *bőrön helyileg alkalmazva értágító hatású és izgatja a hidegre érzékeny receptorokat, ezért hosszan tartó hidegérzést okoz, melyet fájdalomcsillapító hatás követ.*

0,10 g Metil-szalicilát: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló.*

Egyéb összetevők: nátrium-lauril-szulfát, cetil-sztearil-alkohol, folyékony paraffin, fehér vazelin, tisztított víz.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Alkalmazási mód: külsőleg, bedörzsölésre. A bedörzsölendő testrésze este és reggel 10-15 percig meleg vizes borogatást teszünk. A bőrt szárazra töröljük, és a vékony rétegben felkent kenőcsöt a bőrbe – célszerűen kanál hátával – enyhén bedörzsöljük. Ezután a testrészt melegen tartjuk. (Száras vatta, flanelkötés alkalmazható.)

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény hatóanyagaival szembeni ismert túlérzékenység. Irritált bőrfelületen és nyílt sebekben nem alkalmazható. Terhesség, szoptatás időszaka, 18 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Kizárólag az érintett területen, szükséges mértékben alkalmazható. 10 napnál tovább, illetve nagy felületen nem alkalmazható. A metil-szalicilát ép bőrön keresztül is felszívódhat és nagy bőrfelületen alkalmazva általános szalicilát hatást okozhat. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Amennyiben bőrirritáció, vagy kiütés jelentkezik, az alkalmazást abba kell hagyni. A készítményt szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol, mivel szembe kerülve csípő, égető érzést, kötő- és szaruhártya-irritációt, a nyálkahártyákon pedig nyálkahártya irritációt okozhat. Amennyiben a készítmény szembe, vagy nyálkahártyára

kerül, azonnal bő vízzel ki kell mosni. Ha a beteg tünetei a gyógyszer használata során nem enyhülnek, vagy rosszabbodnak, orvosi ellenőrzés szükséges.

Kölcsönhatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket is alkalmazza.

Véralvadásgátlókkal együtt alkalmazva fennállhat a vérzés fokozott kockázata. Fokozott óvatosság ajánlott helyileg, illetve szájon át alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátlók, továbbá szulfonilkarbamid típusú szájon át szedett antidiabetikumok, szulfonamidok, metotrexát, digoxin, valproát, barbiturátok, lítium egyidejű alkalmazása esetén a hatóanyagok vérszintjének esetleges emelkedése miatt. Fényterápia előtt nem alkalmazható.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

Helyi reakciók az alkalmazás helyén (hólyagok, égő érzés, bőrpír, irritáció, fájdalom, kóros érzékelés, viszketés és kiütés). Ritkán egyéb túlérzékenységi reakciók, pl. súlyos allergiás reakció (angioödéma) is előfordulhatnak.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget!

Orvosi cikkely

253/2022/02

Unguentum arachidis

(Ung. arachid.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok D02A.

Javallat

Száraz bőr.

Rp.

Cerae albae

grammata octo (g 8,0)

Arachidis olei hydrogenati

grammata septendecim (g 17,0)

Arachidis olei raffinati

grammata quinquaginta (g 50,0)

Ricini olei virginalis

grammata quinque (g 5,0)

Natrii laurilsulfatis

centigrammata decem (g 0,10)

Aquae purificatae

ad grammata centum (ad g 100,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Bőrpuhító krém.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Fontos tudnivalók

Külsőleg. *Szokásos alkalmazása:* a száraz bőrfelületet a készítménnyel naponta egyszer vagy többször bekenjük. Nátrium-lauril-szulfátra érzékeny egyének esetén a készítmény detergens nélkül is elkészíthető, Unguentum arachidis sine detergente néven. Ebben az esetben a készítmény felhasználhatósági időtartama 1 hónap. A készítmény legfeljebb 3000 NE A-vitamin (Vitamini A Unitates Internationales tria milia (IU 3000)), és 15 mg E-vitamin (Int-rac- α -Tocopherylis acetatis milligrammata quindecim (mg 15,0) hozzáadásával is készíthető. A szignatúrán az A- és E-vitamin-mennyiségnek is meg kell jelennie.

Hatóanyagok

Arachidis oleum hydrogenatum: *Arachis hypogaeae* L. hántolt magvaiból nyert hidrogénezett zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.

Arachidis oleum raffinatum: *Arachis hypogaeae* L. hántolt magvaiból nyert finomított zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.

Ricini oleum virginale: a ricinusolaj kiválóan hidratál. Könnyen bejut a bőrbe, táplálja és puhává teszi.

Vitaminum A syntheticum densatum oleosum (a vitaminozott készítmény esetén): hámosító, befolyásolja a faggyúmirigyek működését, a pórusok összehúzásával elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.

Int-rac- α -Tocopherylis acetat (a vitaminozott készítmény esetén): gyulladáscsökkentő, bőrn nyugtató, antioxidáns hatásával védi a bőrt.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A-vitamin hozzáadása esetén a következőket is figyelembe kell venni. Terhesség alatt a megfelelő mennyiségű A-vitamin fogyasztása legjobban egészséges, változatos étrenddel biztosítható. Rutinszerű A-vitamin-pótlás terhesség (várható terhesség) esetén nem javasolt. Amennyiben alkalmazása orvosi szempontból mégis feltétlenül indokolt, a mesterséges bevitelre javasolt napi A-vitamin adag 2500 NE. Biztonsági megfontolásokból nem haladhatja meg a napi 5000 NE-t. A mesterségesen bevitt A-vitamin mennyiségbe jelen készítmény naponta alkalmazott mennyiségének A-vitamin tartalmát is bele kell számítani. A retinol kiválasztódik az anyatejbe, ezért az A-vitamin hozzáadásával készített kenőcs alkalmazása szoptatás idején nem javasolt. A készítmény 0,10% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más készítményt, pl. a készítmény nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó változatát lehet alkalmazni.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók.

Gyógyszerési cikkely

253/2022/02

Unguentum arachidis

(Ung. arachid.)

I. Cera alba	8,0 g
I. Arachidis oleum hydrogenatum	17,0 g
I. Arachidis oleum raffinatum	50,0 g
I Ricini oleum virginale	5,0 g
II. Natrii laurilsulfas	0,10 g
III. Aqua purificata	ad 100,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészeket összeolvasztjuk. A II-at oldjuk a III. alkotórész 20 g-jában. A még folyékony, 50 °C hőmérsékletű olajos fázisban emulgeáljuk az 50 °C-ra melegített oldatot, majd az előírt tömegre vízzel kiegészítjük.

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrpuhító krém.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.**Dermatologicum.**

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok D02A.

Fontos tudnivalók

Külsőleg. *Szokásos alkalmazása:* a száraz bőrfelületet a készítménnyel naponta egyszer vagy többször bekenjük. Nátrium-lauril-szulfátra érzékeny egyének esetén a készítmény detergens nélkül is elkészíthető, Unguentum arachidis sine detergente néven. Ebben az esetben a készítmény felhasználhatósági időtartama 1 hónap. A készítmény legfeljebb 3000 NE A-vitamin (Vitamini A Unitates Internationales tria milia (IU 3000)), és 15 mg E-vitamin (Int-rac- α -Tocopherylis acetatis milligrammata quindecim (mg 15,0) hozzáadásával is készíthető. A szignatúrán az A- és E-vitamin-mennyiségnek is meg kell jelennie.

Hatóanyagok

Arachidis oleum hydrogenatum: *Arachis hypogaeae L. hántolt magvaiból nyert hidrogénezett zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.*

Arachidis oleum raffinatum: *Arachis hypogaeae L. hántolt magvaiból nyert finomított zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.*

Ricini oleum virginale: *a ricinusolaj kiválóan hidratál. Könnyen bejut a bőrbe, táplálja és puhává teszi.*

Vitaminum A syntheticum densatum oleosum (a vitaminozott készítmény esetén): *hámosító, befolyásolja a faggyúmirigyek működését, a pórusok összehúzásával elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.*

Int-rac- α -Tocopherylis acetat (a vitaminozott készítmény esetén): *gyulladáscsökkentő, bőrnyugtató, antioxidáns hatásával védi a bőrt.*

Javallat

Száraz bőr.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A-vitamin hozzáadása esetén a következőket is figyelembe kell venni. Terhesség alatt a megfelelő mennyiségű A-vitamin fogyasztása legjobban egészséges, változatos étrenddel biztosítható. Rutinszerű A-vitamin-pótlás terhesség (várható terhesség) esetén nem javasolt. Amennyiben alkalmazása orvosi szempontból mégis feltétlenül indokolt, a mesterséges bevitelre javasolt napi A-vitamin adag 2500 NE. Biztonsági megfontolásokból nem haladhatja meg a napi 5000 NE-t. A mesterségesen bevitt A-vitamin mennyiségbe jelen készítmény naponta alkalmazott mennyiségének A-vitamin tartalmát is bele kell számítani. A retinol kiválasztódik az anyatejbe, ezért az A-vitamin hozzáadásával készített kenőcs alkalmazása szoptatás idején nem javasolt. A készítmény 0,10% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más készítményt, pl. a készítmény nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó változatát lehet alkalmazni.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók.

Betegtájékoztató cikkely

253/2022/02

Unguentum arachidis

(Ung. arachid.)

Javallat

Száraz bőr.

Összetétel

Hatóanyagok 1 g kenőcsben

0,17 g Földimogyoróolaj (hidrogénezett): *Arachis hypogaeae L. hántolt magvaiból nyert hidrogénezett zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.*

0,50 g Földimogyoróolaj (finomított): *Arachis hypogaeae L. hántolt magvaiból nyert finomított zsíros földimogyoróolaj. Bőrpuhító hatású, elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.*

0,05 g Natív ricinusolaj: a ricinusolaj kiválóan hidratál. Könnyen bejut a bőrbe, táplálja és puhává teszi.

A vitaminozott változat esetén:

30 NE Szintetikus A-vitamin koncentrátum (olajos forma): hámosító, befolyásolja a faggyúmirigyek működését, a pórusok összehúzásával elősegíti a bőr nedvességtartalmának megőrzését.

0,15 mg E-vitamin: gyulladáscsökkentő, bőrnugtató, antioxidáns hatásával védi a bőrt.

Egyéb összetevők: nátrium-lauril-szulfát, fehér viasz, tisztított víz.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Különleges tárolást nem igényel.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőleg. Bőrpuhító krém. *Szokásos alkalmazása:* a száraz bőrfelületet naponta egyszer vagy többször a készítménnyel bekenjük. Nátrium-lauril-szulfátra érzékeny egyének esetén a készítmény ezen alkotórész nélkül is elkészíthető. Ebben az esetben a felhasználhatósági időtartam 1 hónap. A termék vitaminozott változatban is előállítható.

Ellenjavallat

Az alábbi esetben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

Az alábbi esetekben a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A-vitamin hozzáadása esetén a következőket figyelembe kell venni. Terhesség alatt biztonsági megfontolásokból a mesterséges A-vitamin bevitel nem haladhatja meg a napi 5000 NE-t, a javasolt napi A-vitamin-adag azonban 2500 NE. Ebbe a jelen készítmény A-vitamin tartalmát is bele kell számítani. A retinol kiválasztódik az anyatejbe, ezért az A-vitamin hozzáadásával készített kenőcs alkalmazása szoptatás idején nem javasolt.

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más készítményt, pl. a készítmény nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó változatát lehet alkalmazni.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelő orvosát vagy gyógyszerészét, Túlérzékenységi reakciók.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

260/2022/02

Unguentum dermatoprotectivum pro infante

(Ung. dermatoprotect. pro inf.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok D02A.

Javallat

Pelenka dermatitis megelőzése.

Rp.

Iecoris aselli olei

Zinci oxidi

aa grammata quinque (aa g 5,0)

Adipis lanæ

Glyceroli 85%

aa grammata triginta (aa g 30,0)

Vaselini albi

ad grammata centum (ad g 100,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Bőrvédő. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Fontos tudnivalók

A csecsemők érintett bőrfelületét tisztítás és szárazra törítés után a készítménnyel vékonyan be kell kenni.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: *helyileg hámosító hatású.*

Zinci oxidum: *enyhe adstringens és szárító hatású.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Nyílt, nedvedző seb, hámfosztott bőr.

Figyelmeztetés

Amennyiben a készítmény alkalmazása ellenére bőrgyulladás tünetei jelentkeznek, orvosi konzultáció szükséges.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók.

Gyógyszerési cikkely

260/2022/02

Unguentum dermatoprotectivum pro infante

(Ung. dermatoprotect. pro inf.)

I. Iecoris aselli oleum	5,0 g
II. Zinci oxidum	5,0 g
III. Adeps lanae	30,0 g
IV. Glycerolum 85 per centum	30,0 g
V. Vaselinum album	ad 100,0 g

Készítés

A III. és V. alkotórészek olvadékának elegyével szuszpendáljuk a II-t. Majd ebben emulgeáljuk az azonos hőmérsékletű IV-t. Végül az I-t a már kissé lehűlt kenőcshöz adjuk. A kenőcsöt kihűlésig kevergetjük.

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrvédő. Gyulladáscsökkentő kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó. Gyermekgyógyszer.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: antiszeptikumok és fertőtlenítők D08A.

Fontos tudnivalók

A csecsemők érintett bőrfelületét tisztítás és szárazra törítés után a készítménnyel vékonyan be kell kenni.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: *helyileg hámosító hatású.*

Zinci oxidum: *enyhe adstringens és szárító hatású.*

Javallat

Pelenka dermatitis megelőzése.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. Nyílt, nedvedző seb, hámfosztott bőr.

Figyelmeztetés

Amennyiben a készítmény alkalmazása ellenére bőrgyulladás tünetei jelentkeznek, orvosi konzultáció szükséges.

Mellékhatás

Túlérzékenységi reakciók.

Orvosi cikkely**264/2022/02****Unguentum glyceroli**

(Ung. glycerol.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok D02A.

Javallat: bőrpoló kenőcs.

Rp.**Unguenti glyceroli FoNo VIII.**

grammata quinquaginta (g 50,0)

D.S.: Külsőleg. Bőrpoló kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!

Hatóanyagok

Glycerolum 85 per centum: *megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza a bőr kiszáradását.*

Ellenjavallat

Ismert metil-parahidroxibenzoát, nátrium-lauril-szulfát túlérzékenység. A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A készítmény 1,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. Kellő klinikai tapasztalat hiányában a készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél nem ajánlott.

Mellékhatás

Bőrirritációt okozhat.

Gyógyszerési cikkely**264/2022/02****Unguentum glyceroli**

(Ung. glycerol.)

Unguentum glyceroli FoNo VIII. 50,0 g

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrpoló kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszerertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok D02A.

Hatóanyagok

Glycerolum 85 per centum: *megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza a bőr kiszáradását.*

Javallat

Bőrápoló kenőcs.

Ellenjavallat

Ismert metil-parahidroxibenzoát, nátrium-lauril-szulfát túlérzékenység. A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A készítmény 1,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. Kellő klinikai tapasztalat hiányában a készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél nem ajánlott.

Mellékhatás

Bőrirritációt okozhat.

Betegájékoztató cikkely

264/2022/02

Unguentum glyceroli

(Ung. glycerol.)

Javallat

Bőrápoló kenőcs.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g kenőcsben**

0,4 g 85%-os Glicerín: *megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza a bőr kiszáradását.*

Egyéb összetevők: cetil-sztearil-alkohol, metil-parahidroxibenzoát, nátrium-lauril-szulfát, tisztított víz.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőlegesen alkalmazandó. A védelemre szoruló száraz bőrfelületet naponta többször vékonyan bekenjük.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Ismert metil-parahidroxibenzoát, nátrium-lauril-szulfát túlérzékenység. A készítmény nem alkalmazható újszülötteknél, csecsemőknél és 2 év alatti gyermekeknél.

Figyelmeztetés

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni. Kellő klinikai tapasztalat hiányában a készítmény alkalmazása 2 és 4 év közötti gyermekeknél nem ajánlott.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Bőrirritációt okozhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

267/2022/02

Unguentum ichthyolsalicylicum

(Ung. ichthyolsalic.)

Dermatologicum. Enyhe antisepticum. Antiphlogisticum.

ATC besorolás: egyéb acne-ellenes készítmények lokális használatra D10AX.

Javallat

Enyhe hámosító száraz seborrhoea, száraz ekzema, pernio, pruritus esetén.

Rp.

Acidi salicylici

centigrammata sexaginta (g 0,60)

Ichthammoli

grammata tria (g 3,0)

Unguenti emulsificantis anionici FoNo VIII.

ad grammata triginta (ad g 30,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!

Fontos tudnivalók

Hajas fejbőrre ne alkalmazzuk. Szükség esetén Unguentum ichthyolsalicylatum cum vaselino (Ung. ichthyolsalic. c. vasel.) néven is rendelkezhető. Ez esetben a készítmény Unguentum emulsificans anionicum helyett, azonos mennyiségű Vaselineum flavummal készül. Figyelmeztessük a beteget, hogy az ichthammol a fehéreneműn foltot hagy. A folt meleg, szappanos vízben történő mosással eltávolítható.

Hatóanyagok

Acidum salicylicum: *keratolytikus és fungicid hatású.*

Ichthammolum: *antiszeptikus, keratoplasticus, anaemizáló és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. 2 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen ne alkalmazzuk. A készítmény 3,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy amennyiben bőrrirritáció vagy dermatitis jelentkezik, melyet a hatóanyagok és a nátrium-lauril-szulfát is okozhatnak, az alkalmazást abba kell hagyni, és a kezelőorvoshoz kell fordulni. Kellő klinikai tapasztalatok hiányában 16 év alatti életkorban alkalmazása nem ajánlott. Terhesség és szoptatás alatt történő biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, ezért csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után javasolt alkalmazni.

A szalicilsav bőrön keresztül felszívódhat és átjuthat az anyatejbe.

Kölcsönhatás

Phototerapia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Mivel a szalicilsav bőrön keresztül gyorsan abszorbeálódik, nagy felületen tartósan alkalmazva szisztémás tüneteket okozhat. Szalicilát-érzékenységi reakciók jelentkezhetnek.

Gyógyszerési cikkely**267/2022/02****Unguentum ichthyolsalicylicum**

(Ung. ichthyolsalic.)

I. Acidum salicylicum	0,60 g
II. Ichthammolum	3,0 g
III. Unguentum emulsificans anionicum FoNo VIII.	ad 30,0 g

Készítés

Az I. alatti alkotórészt szuszpendáljuk a kb. 40 °C-os meglágyított III-al, végül a II-al homogenizáljuk.

Expedíció

Tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum. Enyhe antisepticum. Antiphlogisticum.

ATC besorolás: egyéb acné-ellenes készítmények lokális használatra D10AX.

Fontos tudnivalók

Hajas fejbőrre ne alkalmazzuk. Szükség esetén Unguentum ichthyolsalicylatum cum vaselino (Ung. ichthyolsalic. c. vasel.) néven is rendelkezhető. Ez esetben a készítmény Unguentum emulsificans anionicum helyett, azonos mennyiségű Vaselinum flavummal készül. Figyelmeztessük a beteget, hogy az ichtammol a fehérműn foltot hagy. A folt meleg, szappanos vízben történő mosással eltávolítható.

Hatóanyagok

Acidum salicylicum: *keratolytikus és fungicid hatású.*

Ichthammolum: *antiszeptikus, keratoplasticus, anaemizáló és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik.*

Javallat

Enyhe hámosító száraz seborrhoea, száraz ekzema, pernio, pruritus esetén.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. 2 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen ne alkalmazzuk. A készítmény 3,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy amennyiben bőrirritáció vagy dermatitis jelentkezik, melyet a hatóanyagok és a nátrium-lauril-szulfát is okozhatnak, az alkalmazást abba kell hagyni, és a kezelőorvoshoz kell fordulni. Kellő klinikai tapasztalatok hiányában 16 év alatti életkorban alkalmazása nem ajánlott. Terhesség és szoptatás alatt történő biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, ezért csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után javasolt alkalmazni.

A szalicilsav bőrön keresztül felszívódhat és átjuthat az anyatejbe.

Kölcsönhatás

Phototerapia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Mivel a szalicilsav bőrön keresztül gyorsan abszorbeálódik, nagy felületen tartósan alkalmazva szisztémás tüneteket okozhat. Szalicilát-érzékenységi reakciók jelentkezhetnek.

Betegájékoztató cikkely**267/2022/02****Unguentum ichtyolsalicylicum**

(Ung. ichtyolsalic.)

Javallat

A bőr faggyúmirigyeinek kóros működése, száraz ekcéma, fagyás, bőrvizketés kezelésére alkalmazható kenőcs.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g kenőcsben****0,02 g Szalicilsav:** hámlasztó és gombaellenes hatással rendelkezik.**0,1 g Ichtammol:** fertőtlenítő, hámosítást elősegítő, bőrosszehúzó és gyulladáscsökkentő hatású.**Egyéb összetevők:** nátrium-lauril-szulfát, tisztított víz, cetil-sztearil-alkohol, folyékony paraffin, fehér vazelin.**Tárolás**

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőlegesen alkalmazandó. Hajas fejbőrre ne alkalmazzuk. Az ichtammol a fehéreneműn foltot hagy. A folt meleg, szappanos vízben történő mosással eltávolítható.

Ellenjavallat

Az alábbi esetben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység. 2 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyáktól tartsuk távol. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen ne alkalmazzuk. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb készítmények által okozott bőrreakciókat. Amennyiben bőrrirritáció vagy bőrgyulladás jelentkezik, melyet a hatóanyagok és a nátrium-lauril-szulfát is okozhatnak, az alkalmazást abba kell hagyni, és a kezelőorvoshoz kell fordulni. Kellő klinikai tapasztalatok hiányában 16 év alatti életkorban alkalmazása nem ajánlott. Terhesség és szoptatás alatt történő biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, ezért csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után javasolt alkalmazni.

A szalicilsav bőrön keresztül felszívódhat és átjuthat az anyatejbe.

Kölcsönhatás

Fényterápia előtt ne alkalmazzuk.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Enyhén irritáló, így bőrgyulladást okozhat. Mivel a szalicilsav bőrön keresztül gyorsan felszívódik, nagy felületen tartósan alkalmazva általános mérgezési tüneteket okozhat. Szalicilát-érzékenységi reakciók jelentkezhetnek.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely**268/2022/03****Unguentum infantum**

(Ung. infant.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – cink készítmények D02AB.

Javallat

Bőrvédő kenőcs csecsemők, kisgyermekek számára.

Rp.

Aluminii acetici tartarici soluti FoNo VIII.

Iecoris aselli olei

Zinci oxidi

Talci

aa grammata tredecim (aa g 13,0)

Acidi stearici

centigrammata sexaginta (g 0,60)

Ricini olei virginalis

grammata septuaginta unum et semis (g 71,5)

Alcoholum adipis lanae

grammata duo (g 2,0)

Cerae albae

grammata tria et centigrammata nonaginta (g 3,9)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Bőrvédő kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó! Gyermekgyógyszer.

Fontos tudnivalók

Szükség esetén Unguentum infantum sine iecoris aselli oleo (Ung. infant sine iecor. aselli ol.) néven is rendelhető. Ebben az esetben a készítményben az Ricini oleum virginale mennyiségét kell emelni (+13,0 g). *Alkalmazási mód:* a csecsemők és kisgyermekek védelemre szoruló bőrfelületét megtisztítás és szárazra törlés után naponta egy vagy több alkalommal vékonyan bekenjük.

Hatóanyagok

Alumínium, aluminium aceticum tartaricum formájában: *adstringens*.

Iecoris aselli oleum: *A- és D-vitaminban gazdag, számos esszenciális zsírsavat tartalmaz. Kenőcsben sebgyógyító hatású, mely részben a zsírsav származékok A-vitaminnal való reakcióján alapul.*

Zinci oxidum: *enyhe adstringens, visszaveri az UV-sugarakat. Helyileg ekzema, kisebb horzsolások, sebek kezelésére, valamint fényvédő krémek komponense.*

Mellékhatás

Enyhén irritálhat.

Gyógyszerészi cikkely

268/2022/03

Unguentum infantum

(Ung. infant.)

I. Talcum	13,0 g
I. Zinci oxidum	13,0 g
II. Acidum stearicum	0,6 g
II. Ricini oleum virginale	71,5 g
II. Alcholes adipis lanae	2,0 g
II. Cera alba	3,9 g
III. Aluminium aceticum tartaricum solutum FoNo VIII.	13,0 g
IV. Iecoris aselli oleum	13,0 g

Készítés

A II. alatti alkotórészeket kb. 60 °C-on összeolvasztjuk, az I. alatti alkotórészek homogén keverékét az olvadékkal szuszpendáljuk, majd az azonos hőmérsékletű III-at emulgeáljuk benne. Kihűlés után a IV-et hozzákeverjük.

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrvédő kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó. Gyermekgyógyszer.

Eltartás gyógyszerértárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – cink készítmények D02AB.

Fontos tudnivalók

Szükség esetén Unguentum infantum sine iecoris aselli oleo (Ung. infant sine iecor. aselli ol.) néven is rendelhető. Ebben az esetben a készítményben az Ricini oleum virginale mennyiségét kell emelni (+13,0 g). *Alkalmazási mód:* a csecsemők és kisgyermekek védelemre szoruló bőrfelületét megtisztítás és szárazra törölés után naponta egy vagy több alkalommal vékonyan bekenjük.

Hatóanyagok

Alumínium, aluminium aceticum tartaricum formájában: *adstringens*.

Iecoris aselli oleum: *A- és D-vitaminban gazdag, számos esszenciális zsírsavat tartalmaz. Kenőcsben sebgyógyító hatása, mely részben a zsírsav származékok A-vitaminnal való reakcióján alapul.*

Zinci oxidum: *enyhe adstringens, visszaveri az UV-sugarakat. Helyileg ekzema, kisebb horzsolások, sebek kezelésére, valamint fényvédő krémek komponense.*

Javallat

Bőrvédő kenőcs csecsemők, kisgyermekek számára.

Mellékhatás

Enyhén irritálhat.

Orvosi cikkely

269/2022/02

Unguentum jecoris

(Ung. jecor.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: hámosítók – csukamájolaj kenőcs D03AA.

Javallat

Enyhe hámsérülések kezelésére alkalmazható hámosító kenőcs.

Rp.**Iecoris aselli olei**

grammata decem (g 10,0)

Vaselini albi

ad grammata centum (ad g 100,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Hámosító kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!

Fontos tudnivalók

Szükség esetén készítményalkapént Unguentum oleosum is használható, ebben az esetben Unguentum jecoris cum oleoso (Ung. jecor. cum oleos.) a készítmény neve.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: *lokálisan alkalmazva hámosító hatása, A- és D-vitaminban gazdag, számos esszenciális zsírsavat is tartalmaz. Elősegíti a bőr hámosodását, gyógyulását.*

Ellenjavallat

Súlyosan sérült bőrfelületek, nyílt sebek kezelésére nem alkalmazható.

Gyógyszerési cikkely**269/2022/02****Unguentum jecoris**

(Ung. jecor.)

Iecoris aselli oleum**10,0 g****Vaselinum album****ad 100,0 g****Expedíció**

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Hámosító kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: hámosítók – csukamájolaj kenőcs D03AA.

Fontos tudnivalók

Szükség esetén készítményalapként Unguentum oleosum is használható, ebben az esetben Unguentum jecoris cum oleoso (Ung. jecor. cum oleos.) a készítmény neve.

Hatóanyagok

Iecoris aselli oleum: *Lokálisan alkalmazva hámosító hatású, A- és D-vitaminban gazdag, számos esszenciális zsírsavat is tartalmaz. Elősegíti a bőr hámosodását, gyógyulását.*

Javallat

Enyhe hámsérülések kezelésére alkalmazható hámosító kenőcs.

Ellenjavallat

Súlyosan sérült bőrfelületek, nyílt sebek kezelésére nem alkalmazható.

Orvosi cikkely**271/2022/02****Unguentum leniens**

(Ung. leniens.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Javallat

Bőrápoló, lágy kenőcs száraz bőrre.

Rp.**Unguenti simplicis FoNo VIII.****Unguenti stearini FoNo VIII.**aa grammata centum (aa g 100,0)**M. f. unguentum.****D.S.: Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!****Hatóanyagok****Acidum stearicum:** *bőrvédő és bőrtápláló hatás.***Vaselinum album:** *gél állagú szénhidrogén-keverék. A bőrről nem szívódik fel, nedvességének leadását akadályozza.***Ellenjavallat**

Az összetevőkkel szemben ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,25% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Mellékhatás

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Gyógyszerési cikkely

271/2022/02

Unguentum leniens

(Ung. leniens.)

Unguentum stearini FoNo VIII. 100,0 g

Unguentum simplex FoNo VIII. 100,0 g

Expedíció

Tubusban vagy téglben.

Szignatúra

Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Hatóanyagok

Acidum stearicum: *bőrvédő és bőrtápláló hatás.*

Vaselinum album: *gél állagú szénhidrogén-keverék. A bőrrel nem szívódik fel, nedvességének leadását akadályozza.*

Javallat

Bőrápoló, lágy kenőcs száraz bőrre.

Ellenjavallat

Az összetevőkkel szemben ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,25% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Mellékhatás

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Betegájékoztató cikkely

271/2022/02

Unguentum leniens

(Ung. leniens.)

Javallat

Bőrápoló, lágy kenőcs száraz bőrre.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g kenőcsben**

0,05 g Sztearinsav: bőrvédő és bőrápoló hatás.

0,40 g Fehér vazelin: gél állagú szénhidrogén-keverék. A bőrről nem szívódik fel, nedvességének leadását akadályozza.

Egyéb összetevők: gyapjúviasz-alkoholok, cetil-sztearil-alkohol, nátrium-lauril-szulfát, szorbit, 85%-os glicerin, tisztított víz, metil-parahidroxibenzoát, 96%-os etanol.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Hűtőszekrényben tartandó.

Ellenjavallat

Az alábbi esetben Önnél nem alkalmazható a készítmény.

Az összetevőkkel szemben ismert túlérzékenység.

Figyelmeztetés

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Orvosi cikkely

281/2022/02

Unguentum stearini

(Ung. stear.)

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Javallat

Bőrvédő kenőcs.

Rp.**Unguenti stearini FoNo VIII.**

grammata quinquaginta (g 50,0)

D.S.: Külsőleg. Bőrvédő kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!

Hatóanyagok

Acidum stearicum: bőrvédő, bőrápoló hatású.

Glycerolum 85 per centum: megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza kiszáradását.

Ellenjavallat

Az összetevőkkel szembeni ismert érzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Mellékhatás

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Gyógyszerési cikkely

281/2022/02

Unguentum stearini

(Ung. stear.)

Unguentum stearini FoNo VIII.

50,0 g

Expedíció

Tubusban vagy tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Bőrvédő kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum.

ATC besorolás: bőrlágyító és -védő anyagok – lágy paraffin- és zsírkészítmények D02AC.

Hatóanyagok

Acidum stearicum: *bőrvédő, bőrápoló hatású.*

Glycerolum 85 per centum: *megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza kiszáradását.*

Javallat

Bőrvédő kenőcs.

Ellenjavallat

Az összetevőkkel szembeni ismert érzékenység.

Figyelmeztetés

A készítmény 0,50% m/m nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz. A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és contact dermatitist okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Mellékhatás

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Betegájékoztató cikkely

281/2022/02

Unguentum stearini

(Ung. stear.)

Javallat

Bőrvédő kenőcs.

Összetétel**Hatóanyagok 1 g kenőcsben**

0,1 g Sztearinsav: *bőrvédő, bőrtápláló hatású.*

0,1 g 85%-os Glicerín: *megőrzi a bőr víztartalmát és megakadályozza a bőr kiszáradását.*

Egyéb összetevők: cetil-sztearil-alkohol, nátrium-lauril-szulfát, szorbit, tisztított víz, metil-parahidroxibenzoát, 96%-os etanol.

Tárolás

*A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.
Hűtőszekrényben tartandó.*

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőlegesen alkalmazandó.

Ellenjavallat

*Az alábbi esetben Önnél nem alkalmazható a készítmény.
Az összetevőkkel szembeni ismert érzékenység.*

Figyelmeztetés

A nátrium-lauril-szulfát helyi bőrreakciókat (így csípő, égő, viszkető érzést, bőrvörösséget) és bőrgyulladást okozhat, vagy felerősítheti az ugyanazon helyre felvitt egyéb termékek által okozott bőrreakciókat. Amennyiben a fenti mellékhatások jelentkeznek, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és más, nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó készítményt kell alkalmazni.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az összetevőkkel szembeni túlérzékenységi reakció előfordulhat.

Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról

Az orvostechikai eszközökről szóló 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet 27. § (3) bekezdése alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet határozatával az alábbi szervezetet a felsorolt eszközcsoportok tekintetében az időszakos felülvizsgálatok elvégzésére feljogosította:

AUTOMED-Autogéntechikai Egészségügyi Műszergyártó és Szolgáltató Kft. (AUTOMED-Autogéntechikai Kft.)

A cég címe: 2120 Dunakeszi, Alagi Major

Tel.: 06 (27) 342-091

e-mail: automed@automed.hu

Az eszközcsoport megnevezése	A feljogosító határozat	
	száma	érvényességi ideje
19. Orvosi-gáz-ellátó berendezés és teljes rendszer Megjegyzés: a feljogosítás nem terjed ki a cseppfolyós tartályokra	OGYÉI/59147-5/2022/19. eszk.	2027. október

MEDI-KORREKT Zártkörűen működő részvénytársaság (MEDI-KORREKT Zrt.)

A cég székhelye: 4034 Debrecen, Gáspár Endre utca 18.

Tel.: 06 (52) 532-904

Fax: 06 (52) 532-905

e-mail: medi-korrekt@t-online.hu

Az eszközcsoport megnevezése	A feljogosító határozat	
	száma	érvényességi ideje
04. Altató-lélegeztető berendezés Megjegyzés: a feljogosítás érvényes a lélegeztető berendezésekre.	OGYÉI/59156-5/2022/04.eszk	2027. október

VATNER Kft. („VATNER” Ipari, Kereskedelmi és Szolgáltató Korlátolt Felelősségű Társaság)

A cég címe: 7400 Kaposvár, Kenyérgyár utca 1.

Tel.: 06 (82) 511-290

Fax: 06 (82) 510-540

e-mail: info@vatner.hu

Az eszközcsoport megnevezése	A feljogosító határozat	
	száma	érvényességi ideje
10. Röntgen átvilágító és felvételi munkahely Megjegyzés: a feljogosítás érvényes az – átvilágító és felvételi rtg. munkahelyre, – mammográfiás rtg. munkahelyre, – tüdőszűrő rtg. berendezésre, – kórtermi mobil rtg. berendezésre, – távvezérelt rtg. berendezésre és – fogászati rtg. berendezésekre (Intraorális és Panoráma).	OGYÉI/52450-10/2022/10.eszk.	2027. október
11. Sebészeti képerősítő	OGYÉI/52180-10/2022/11.eszk.	2027. október

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

Tisztelt Hirdetők, Olvasók!

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjük meg **levélben (1051 Bp., József Attila utca 2–4., vagy e-mailben a benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu).**

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 36 (1) 999-4515.

A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.

Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési áron történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közigazgatási Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK EGÉSZSÉGUÉGYI INTÉZMEÉNYVEZETŐI ÉS ORVOSVEZETŐI ÁLLÁSOKRA

A Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház (1115 Budapest, Tétényi út 12–16.) főigazgatója az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény (továbbiakban Eszjtv.) alapján pályázatot hirdet a **Szülészet és Nőgyógyászati Osztályra** osztályvezető főorvos beosztás ellátására határozatlan idejű jogviszonyra szóló kinevezéssel és 5 év határozott időre szóló vezetői megbízással.

Foglalkoztatás jellege: teljes munkaidő.

A munkavégzés helye: Budapest, 1115 Tétényi út 12–16.

Illetmény: az Eszjtv. előírásai alapján.

Munkakörhöz kapcsolódó lényeges feladat: a Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály szakmai munkájának tervezése, szervezése, irányítása és ellenőrzése.

Feltétel:

- orvosi diploma,
- szülészeti-nőgyógyászati szakvizsga,
- legalább 10 éves szakmai gyakorlat,
- egészségügyi alkalmasság,
- büntetlen előélet.

A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:

- tudományos fokozat (megszerzett, vagy folyamatban lévő),
- idegennyelv-ismeret,
- szülészeti-nőgyógyászati oktatásban (graduális és posztgraduális) való jártasság.

A pályázat benyújtásának határideje: 2022. november 27.

Csatolandó:

- fényképes szakmai önéletrajz (kézzel írott formában is),
- orvosi diploma és szakvizsga-bizonyítványok másolatai,
- szakmai, vezetői koncepció,
- erkölcsi bizonyítvány,
- határozat a működési nyilvántartásba vételről,
- hozzájáruló nyilatkozat, hogy a pályázatban foglaltak közölhetők harmadik személlyel és a pályázatban szereplő személyes adatokat a pályázat elbírálásában résztvevők megismerhetik.

Egyéb információk: a betegellátás érdekében az állás elbírálás után azonnal betölthető. Az állás betöltéséhez erkölcsi bizonyítvány szükséges. Jelentkezési anyagokat a Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház címére (1115 Budapest, Tétényi út 12–16.) dr. Bedros J. Róbert, tanszékvezető c. egyetemi tanár, főigazgató részére kell postai úton benyújtani, a KIH állásportálon történő megjelenéstől számított 30 napon belül (KIH megjelenés 2022. október 27.)

A Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház (3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.) főigazgatója az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény alapján pályázatot hirdet **a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Pszichiátriai Osztály osztályvezető főorvos** munkakör betöltésére.

Pályázati feltételek:

- egyetem, pszichiátria-szakvizsga,
- angol nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- 8 év szakmai tapasztalat pszichiátriai területen,
- büntetlen előélet,
- érvényes működési nyilvántartás megléte,
- érvényes MOK kamarai tagság.

A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:

- egészségügyi menedzser szakképzettség,
- 3 év vezetői tapasztalat,
- egyéb nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- tudományos minősítés megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások: az eddigi szakmai tevékenységet is magában foglaló részletes szakmai önéletrajzot, a pszichiátriai osztály vezetésére vonatkozó szakmai elképzelést és programot, a végzettséget, képzettséget, tudományos fokozatot igazoló bizonyítványok másolatát, igazolást az orvosok működési nyilvántartásának érvényességéről, igazolást az orvosi kamarai tagságról, nyilatkozatot a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról, hozzájárulást a pályázati anyagban foglalt személyes adatok pályázati eljárással összefüggő kezeléséhez és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

Az osztályvezető főorvos munkakör célja: a pszichiátriai osztály tevékenységének irányítása, szervezése, vezetése.
Egyéb fontos tudnivalók a hirdetéssel kapcsolatban: az álláshirdetés az Egészségügyi Közlönyön kívül a Belügyminisztérium Közigállás honlapján (közigallas.gov.hu) is megjelenik. A pályázatot kérjük az intézet Munkaügyi és HR Igazgatóságára postai úton benyújtani 2022. november 30-ig (B-A-Z Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Munkaügyi és HR Igazgatóság, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.). Igény szerint szolgálati lakást biztosítunk. Az állás a sikeres pályázati eljárás lefolytatását követően azonnal betölthető.

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Csecsemő és Gyermekek Osztályára** *osztályvezető főorvosi beosztásra*, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga.

Előnyt jelent:

- neonatológiai szakvizsga és tapasztalat,
- vezetői gyakorlat,
- legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
- második, illetve harmadik szakvizsga.

Feladata: A Csecsemő és Gyermekek Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.

A jelentkezéshez csatolandók:

- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- vezetői koncepció,
- előadások, publikációk listája,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- kamarai tagság igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. december 15.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

Egyéb fontos információ a pályázattal kapcsolatban: A pályázati felhívás a Községi Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre”.

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Krónikus Belgyógyászati és Ápolási Osztályára** *osztályvezető főorvosi beosztásra*, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint. Az álláshely nyugdíjasként is betölthető.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga.

Előnyt jelent:

- vezetői gyakorlat,

- legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
- második, illetve harmadik szakvizsga.

Feladata: A Krónikus Belgyógyászati és Ápolási Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.

A jelentkezéshez csatolandók:

- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- vezetői koncepció,
- előadások, publikációk listája,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- kamarai tagság igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. december 15.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

Egyéb fontos információ a pályázattal kapcsolatban: a pályázati felhívás a Községi Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre”.

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Pszichiátriai Osztályára** *osztályvezető főorvosi beosztásra*, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.

Pályázati feltételek:

- egyetem, pszichiáter szakorvosi szakképesítés,
- legalább 3–5 év vezetői tapasztalat.

A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:

- tudományos fokozat,
- osztályvezetői főorvosi gyakorlat.

Elvart kompetenciák: kiváló szintű problémamegoldó képesség, csapatmunka, betegorientáltság, diagnosztikus képesség.

Feladata: az osztály szakmai tevékenységének vezetése, irányítása, zavartalan működés biztosítása, a pszichiátria szakmai irányelveinek mentén. Az osztály működésének megszervezése, a beosztott dolgozók szakmai munkájának felügyelete, szakmai fejlődésük elősegítése.

A jelentkezéshez csatolandók:

- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- vezetői koncepció,
- előadások, publikációk listája,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- kamarai tagság igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. december 15.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

Egyéb fontos információ a pályázattal kapcsolatban: a pályázati felhívás a Községi Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre”.

A Tatabányai Szent Borbála Kórház (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Urológiai Osztályára** osztályvezető főorvosi beosztásra, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga.

Előnyt jelent:

- vezetői gyakorlat,
- legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
- második, illetve harmadik szakvizsga,
- laporoszkópos gyakorlat.

Feladata: Az Urológiai Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.

A jelentkezéshez csatolandók:

- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- vezetői koncepció,
- előadások, publikációk listája,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- kamarai tagság igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonynyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. december 15.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően egyeztetés szerint tölthető be.

Egyéb fontos információ a pályázattal kapcsolatban: A pályázati felhívás a Községi Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre”.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK ORVOSI ÁLLÁSOKRA

Budapest

Baranya megye

Bács-Kiskun megye

Békés megye

Borsod-Abaúj-Zemplén megye

Csongrád-Csanád megye

Fejér megye

Győr-Moson-Sopron megye

Hajdú-Bihar megye

Heves megye

Jász-Nagykun-Szolnok megye

Komárom-Esztergom megye

Nógrád megye

Pest megye

Somogy megye

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

Tolna megye

Vas megye

A **Markusovszky Egyetemi Oktatókórház** az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény alapján pályázatot hirdet **Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely Tüdőgyógyászati Osztály** **tüdőgyógyász szakorvos**, továbbá **szakorvosjelölt – rezidens** munkakörök betöltésére.

A szolgálati jogviszony időtartama: határozatlan idejű egészségügyi szolgálati jogviszony.

Foglalkoztatás jellege: teljes munkaidő.

A munkavégzés helye: Vas megye, 9700 Szombathely, Markusovszky Lajos utca 5.

A munkakörbe tartozó lényeges feladatok: tüdőgyógyász szakorvosi, szakorvosjelölti, rezidensi feladatok ellátása.

Illetmény és juttatások: az illetmény megállapítására és a juttatásokra az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény, annak végrehajtási rendeletei és az OKFŐ utasításai az irányadóak.

Pályázati feltételek: általános orvos diploma, tüdőgyógyász szakorvos vagy -jelölt.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- szakmai önéletrajz,
- szakmai végzettséget igazoló okiratok másolatai,
- működési nyilvántartás igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy pályázatát az illetékes bírálók véleményezzék és megismerjék.

A munkakör betölthetőségének időpontja: a munkakör a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető.

A pályázat benyújtásának határideje: 2022. november 20.

A pályázatok benyújtásának módja: a jelentkezést Europass típusú önéletrajz, szakmai végzettséget igazoló okiratok másolatának benyújtásával dr. Nagy Lajos részére a foigazgato@markusovszky.hu e-mail-címen keresztül, vagy személyesen: dr. Nagy Lajos Főigazgató, Vas megye, 9700 Szombathely, Markusovszky utca 5.

A pályázat elbírálásának határideje: 2022. november 25.

A pályázati kiírás további közzétételének helye, ideje:

- www.markusovszky.hu,
- OKFŐ honlap.

Veszprém megye

Zala megye

Murakeresztúr Község Önkormányzatának képviselő-testülete (8834 Murakeresztúr, Honvéd út 3.) pályázatot hirdet **Murakeresztúr vegyes háziorvosi körzetének** ellátására.

Ellátandó településrész: Murakeresztúr Község Önkormányzatának az egészségügyi alapellátásról és körzeteinek kialakításáról szóló 10/2016. (IX. 09.) önkormányzati rendeletének 2. §-ában megállapított háziorvosi körzet. Murakeresztúr és Fityeház Községek közigazgatási területére kiterjed.

Ellátandó lakosság szám: 2288 fő.

Működtetés formája: egyéni vállalkozás vagy társas vállalkozás tagjaként.

A háziorvosi rendelő címe (munkavégzés helye): 8834 Murakeresztúr, Honvéd út 5., 8835 Fityeház, Alkotmány tér 37.

Pályázati feltételek:

- büntetlen előélet,
- az ellátás nyújtásához szükséges, a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EÜM rendelet 11. §-ában előírt képesítés,
- a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EÜM rendeletben, az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvényben, az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben, és az egészségügyi szolgáltatás gyakorlásának általános feltételeiről, valamint a működési engedélyezési eljárásról szóló 96/2003. (VII. 15.) Korm. rendeletben előírt egyéb feltételek biztosítása,
- B kategóriás jogosítvány,
- saját gépkocsi,
- egészségügyi alkalmasság.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- igazolás működési nyilvántartásba vételéről, vállalkozói tevékenységet igazoló okirat másolata,
- a fenti jogszabályok szerinti szakképesítést igazoló okiratok másolata,
- gyakorlat igazolása,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- szakmai és személyes önéletrajz, mely tartalmazza a szakmai gyakorlatot is,
- egészségi alkalmasság igazolása,
- érvényes orvosi nyilvántartási engedély, Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- pályázó nyilatkozata arról, hogy a pályázati anyagban foglalt személyes adatainak a pályázati eljárással összefüggésben szükséges kezeléséhez hozzájárul,
- pályázó nyilatkozata, hogy nyertessége esetén a működtetéshez szükséges feltételeket teljesíti,
- pályázó nyilatkozata, hogy a személyét érintő kérdés tárgyalását nyílt vagy zárt ülésen kéri.

A pályázat benyújtásának határideje: praxis betöltéséig folyamatos.

A pályázat elbírálásának határideje: a beadást követő képviselő-testületi ülésen történik. Eredménytelen pályázat esetén a pályázatokat a későbbiekben is fogadja az önkormányzat, melyek elbírálása értelemszerűen a beadást követő képviselő-testületi ülésen történik.

A pályázat benyújtásának módja: postai úton vagy személyesen 1 db eredeti példányban Murakeresztúr Község Önkormányzata képviselő-testületének címezve (8834 Murakeresztúr, Honvéd út 3.). A zárt borítékra kérjük feltüntetni: „Vegyes háziorvosi körzet”.

Területi ellátási kötelezettséggel: Igen.

A munkakör betölthetőségének időpontja: szerződéskötést követően, megegyezés szerint.

Egyéb hasznos információ a pályázattal kapcsolatban: eredményes pályázat esetén az önkormányzat határozatlan időre szóló feladatellátási szerződést köt, amelyben a felek rögzítik a működés feltételeit. A háziorvosi alapellátás keretébe tartozó feladatok finanszírozása az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályaitól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet alapján, az egészségügyi szolgáltatónak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel kötött finanszírozási szerződése alapján történik. Felújított szolgálati lakás és garázs biztosított. Az önkormányzat ingyenesen a háziorvos rendelkezésére bocsátja a felújított háziorvosi/gyermekorvosi rendelőt. Komoly érdeklődés esetén az önkormányzat további kedvezményt biztosít. A pályázatot kiíró fenntartja magának a jogot, hogy a pályázatot eredménytelennek nyilvánítsa. A kiíró nem vállalja semmilyen, a beadott pályázat eredményéből keletkező kár, a pályázat beadásával kapcsolatban felmerült költség megtérítését.

További információ: Polgár Róbert polgármestertől kérhető a (30) 824-1075-ös telefonszámon.

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.
Szerkesztőség: 1051 Bp., József Attila utca 2–4. Telefon: 36 (1) 999-4515.
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu
Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

HU ISSN 2063-1146