

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metamizol Medreg
500 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 32,7 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele, okrúhle, ploché tablety (priemer približne 12,5 mm) s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metamizol Medreg je indikovaný pri:

- silnej akútnej alebo chronickej bolesti,
- vysokej horúčky, ak sa nepozoruje odpoveď na inú liečbu.

Metamizol Medreg je indikovaný dospelým a dospievajúcim starším ako 15 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Metamizol Medreg. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku.

V mnohých prípadoch postačuje na dosiahnutie uspokojivej analgézie perorálne podanie. Ak sa vyžaduje rýchly nástup analgetického účinku alebo ak nie je indikované perorálne podanie (napr. pri vracaní, poruchách prehĺtania a pod.), odporúča sa intravenózne alebo intramuskulárne podanie. Je nutné vziať do úvahy, že parenterálne podanie je spojené s vysokým rizikom anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Dospelí a dospelievajúci vo veku 15 rokov alebo starší (> 53 kg) môžu užívať až 1 000 mg metamizolu ako jednorazovú dávku, ktorá sa môže užiť až 4-krát denne v intervaloch 6–8 hodín, čo zodpovedá maximálnej dennej dávke 4 000 mg.

Zreteľný účinok možno očakávať 30 až 60 minút po perorálnom podaní a trvá zvyčajne 4 hodiny.

Ak je účinok jednorazovej dávky nedostatočný alebo oneskorený, alebo už odznel, možno dávku opakovať až do maximálnej dennej dávky podľa nižšie uvedenej tabuľky.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené odporúčané jednorazové dávky a maximálne denné dávky v závislosti od telesnej hmotnosti alebo veku:

Telesná hmotnosť/Vek		Jednorazová dávka		Maximálna denná dávka	
kg	vek	tablety	mg	tablety	mg
> 53	≥ 15 rokov	1–2	500–1 000	8	4 000

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Keďže rýchlosť eliminácie je pri poruche funkcie obličiek alebo pečene znížená, je potrebné sa vyhnúť viacnásobným vysokým dávkam. Pri krátkodobom používaní nie je potrebná redukcia dávky.

V súčasnosti nie sú dostatočné skúsenosti s dlhodobým používaním sodnej soli metamizolu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek.

Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu

U starších pacientov, oslabených pacientov a pacientov so zníženým klírensom kreatinínu, má byť dávka znížená, pretože eliminácia metabolitov metamizolu môže byť predĺžená.

Pediatrická populácia

Informácie o dávkovaní nájdete v tabuľke vyššie.

Metamizol Medreg sa neodporúča podávať deťom a dospelievajúcim mladším ako 15 rokov pre fixné množstvo 500 mg metamizolu v jednej tablete. Sú dostupné iné liekové formy/sily, ktoré umožňujú podať mladším deťom primerané dávky.

Dĺžka liečby

Dĺžka liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa užívajú celé s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohár vody).

Metamizol Medreg sa môže podávať spolu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné pyrazolóny (fenazón, propyfenazón) alebo pyrazolidíny (napr. fenylbutazón, oxybutazón) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi.
- Porucha funkcie kostnej drene (napr. po liečbe cytostatikami) alebo ochorenia krvotvorného systému.
- U pacientov so známym syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo so známou netoleranciou analgetík typu urtikárie/angioedému, t.j. pacienti, ktorí reagujú bronchospazmom alebo iným typom anafylaktoidnej reakcie (urtikária, rinitída, angioedém) na salicyláty,

- paracetamol alebo iné nenarkotické analgetiká, ako je diklofenak, ibuprofén, indometacín alebo naproxén.
- Vrodený deficit glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (riziko hemolýzy).
 - Akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie).
 - Tretí trimester gravidity.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Agranulocytóza

Liečba metamizolom môže spôsobiť agranulocytózu, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť aj po predchádzajúcom použití metamizolu bez komplikácií.

Agranulocytóza vyvolaná metamizolom je idiosynkratická nežiaduca reakcia. Nie je závislá od dávky a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, dokonca aj krátko po jej ukončení.

Pacienti musia byť poučení, aby prerušili liečbu a okamžite vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa objavia akékoľvek príznaky naznačujúce agranulocytózu (napr. horúčka, zimnica, bolesť hrdla a bolestivé zmeny sliznice, najmä v ústach, nose a hrdle alebo v genitálnej či análnej oblasti).

Ak sa metamizol užíva pri horúčke, niektoré príznaky vznikajúcej agranulocytózy môžu zostať nepovšimnuté. Podobne môžu byť príznaky maskované aj u pacientov liečených antibiotikami.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce agranulocytózu, je potrebné okamžite vykonať kompletný krvný obraz (vrátane diferenciálneho krvného obrazu) a počas čakania na výsledky musí byť liečba ukončená. Ak sa agranulocytóza potvrdí, liečba nesmie byť znovu obnovená (pozri časť 4.3).

Pancytopenia

V prípade výskytu pancytopenie sa liečba musí ihneď prerušiť a musí sa sledovať krvný obraz, pokiaľ sa neupraví na normálne hodnoty (pozri časť 4.8).

Pacienti musia byť upozornení, aby vyhľadali pomoc lekára, ak počas liečby spozorujú prejavy alebo príznaky (napr. zhoršenie celkového stavu, infekcie, pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť kože) naznačujúce poruchy krvotvorby.

Závažné kožné reakcie

Pri liečbe metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous drug reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré naznačujú tieto reakcie, liečba metamizolom sa má okamžite ukončiť a nesmie sa nikdy znovu začať podávať (pozri časť 4.3).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Riziko vzniku možných závažných anafylaktoidných reakcií po metamizole sa výrazne zvyšuje u pacientov s/so:

- syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo s netoleranciou analgetík typu urtikária/angioedém (pozri časť 4.3),
- bronchiálnou astmou, najmä u pacientov so súbežnou rinosinuitídou alebo nazálnymi polypmi,
- chronickou urtikáriou,
- intoleranciou/zvýšenou citlivosťou na farbivá (napr. tartrazín) alebo konzervačné látky (napr. benzoáty),
- intoleranciou alkoholu. Takíto pacienti reagujú aj na minimálne množstvá alkoholických nápojov príznakmi, ako je kýchanie, zslzené oči a výrazné sčervenenie. Takáto intolerancia

alkoholu môže byť ukazovateľom na v minulosti nediagnostikovaný syndróm astmy navodenej analgetikami (pozri časť 4.3).

Pred podaním metamizolu sa má vykonať podrobný rozhovor s pacientom. U pacientov so zvýšeným rizikom anafylaktoidných reakcií sa má metamizol použiť len po starostlivom zvážení potenciálnych rizík voči očakávanému prínosu. Ak sa v takýchto prípadoch metamizol podá, pacienti majú byť starostlivo sledovaní lekárom a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Anafylaktický šok sa môže vyskytnúť hlavne u senzitívnych pacientov. Preto je potrebné venovať osobitnú pozornosť pacientom s astmou alebo atopiou (pozri časť 4.3).

Ojedinelé hypotenzné reakcie

Metamizol môže spôsobiť hypotenzné reakcie (pozri časť 4.8). Tieto reakcie môžu závisieť od dávky. Častejšie sa vyskytujú po parenterálnom podaní ako po perorálnom podaní.

Riziko takýchto reakcií je zvýšené aj u:

- pacientov s napr. predchádzajúcou hypotenziou, s hypovolémiou alebo dehydratáciou, s nestabilným obehom krvi alebo so začínajúcim zlyhávaním cirkulácie.
- pacientov s vysokou horúčkou.

U takýchto pacientov sa má preto starostlivo stanoviť indikácia a majú byť dôkladne monitorovaní.

Na zníženie rizika hypotenzných reakcií môžu byť potrebné preventívne opatrenia (napr. stabilizácia obehového systému).

Metamizol sa môže podať len ak sú hemodynamické parametre starostlivo monitorované u pacientov, u ktorých sa musí zabrániť poklesu krvného tlaku, napr. u pacientov so závažnou ischemickou chorobou srdca alebo významnou cerebrovaskulárnou stenózou.

Liekom indukované poškodenie pečene

U pacientov liečených metamizolom boli hlásené prípady akútnej hepatitídy prevažne hepatocelulárneho typu s nástupom niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začiatku liečby. Prejavy a príznaky zahŕňajú zvýšenú koncentráciu pečenečných enzýmov v sére so žltáčkou alebo bez nej, často v súvislosti s inými hypersenzitívnymi liekovými reakciami (napr. kožná vyrážka, krvné dyskrázie, horúčka a eozinofília) alebo spojené s príznakmi autoimunitnej hepatitídy. Väčšina pacientov sa zotavila po ukončení liečby metamizolom; v ojedinelých prípadoch bola však hlásená progresia do akútneho zlyhania pečene vyžadujúca transplantáciu pečene.

Mechanizmus poškodenia pečene indukovaného metamizolom nie je úplne objasnený, ale údaje naznačujú imunoalergický mechanizmus.

Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene. Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene.

U pacientov s epizódou poškodenia pečene počas liečby metamizolom, u ktorých nebola stanovená iná príčina poškodenia pečene, sa liečba metamizolom nemá znova začínať.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Metamizol Medreg sa má použiť len po starostlivom zohľadnení pomeru prínosov a rizík a len po vykonaní primeraných opatrení u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.2).

Interakcia s laboratórnymi testami

U pacientov, ktorí podstupujú liečbu metamizolom boli hlásené interakcie s laboratórnymi testami, pri ktorých sa používa Trinderova reakcia alebo reakcie podobné Trinderovej reakcii (napr. testy na stanovenie hladiny kreatinínu, triacylglycerolov, HDL cholesterolu alebo kyseliny močovej v sére).

Metamizol Medreg obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 32,7 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 1,64 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetická indukcia metabolických enzýmov

Metamizol môže indukovať metabolické enzýmy vrátane CYP2B6 a CYP3A4.

Súbežné užívanie metamizolu s bupropiónom, efavirenzom, metadónom, valproátom, cyklosporínom, takrolimom alebo sertralínom môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií týchto liečiv s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa pri súbežnom užívaní s metamizolom odporúča opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo koncentrácie liečiva sa majú vhodným spôsobom monitorovať.

Súbežná liečba metotrexátom môže zvýšiť hematotoxicitu metotrexátu, najmä u starších pacientov. Preto je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.

Ak je metamizol užívaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, musí byť preto táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné sú len obmedzené údaje o použití metamizolu u tehotných žien.

Na základe publikovaných údajov o tehotných ženách exponovaných metamizolu počas prvého trimestra (n=568) nebol zistený žiaden dôkaz teratogénnych alebo embryotoxických účinkov.

Vo vybraných prípadoch môžu byť jednorazové dávky metamizolu počas prvého a druhého trimestra prípustné, ak neexistujú žiadne ďalšie možnosti liečby. Vo všeobecnosti sa však použitie metamizolu počas prvého a druhého trimestra neodporúča. Použitie počas tretieho trimestra je spojené s fetotoxicitou (porucha funkcie obličiek a predčasné uzavretie *ductus arteriosus*) a preto je použitie metamizolu počas tretieho trimestra tehotenstva kontraindikované (pozri časť 4.3). V prípade neúmyselného použitia metamizolu počas tretieho trimestra majú byť plodová voda a *ductus arteriosus* kontrolované ultrazvukom a echokardiografiou.

Metamizol prechádza placentárnou bariérou.

U zvierat metamizol indukoval reprodukčnú toxicitu ale nie teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Metabolity metamizolu prechádzajú vo významnom množstve do materského mlieka a nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Musí sa zabrániť predovšetkým opakovanému použitiu metamizolu počas dojčenia. V prípade jednorazového podania metamizolu sa odporúča, aby matky odsávali a likvidovali materské mlieko 48 hodín od podania dávky.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známy žiaden vplyv na schopnosť sústrediť sa alebo reagovať. Pri vyšších dávkach však treba vziať do úvahy možnosť takého ovplyvnenia a pacienti nemajú obsluhovať stroje, viesť vozidlá alebo vykonávať iné nebezpečné činnosti. Platí to najmä v kombinácii s požitím alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce kategórie sú použité na hodnotenie frekvencie nežiaducich účinkov: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: aplastická anémia, agranulocytóza, pancytopenia vrátane prípadov s fatálnym následkom, leukopénia a trombocytopenia. Tieto reakcie sú imunologického pôvodu. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť dokonca aj vtedy, ak pri predchádzajúcom podávaní metamizolu nenastali komplikácie. Medzi typické príznaky agranulocytózy patria zápalové sliznicové lézie (napr. v oblasti úst a hrdla, anorekta a genitálií), bolesti hrdla, horúčka (pretrvávajúca alebo opakujúca sa). Pacienti užívajúci antibiotiká však môžu mať tieto prejavy minimálne. Sedimentácia erytrocytov je výrazne zrýchlená, zatiaľ čo lymfatické uzliny sú typicky len málo zväčšené alebo nie sú zväčšené vôbec. K typickým prejavom trombocytopenie patrí zvýšená náchylnosť na krvácanie a krvné výrony na koži a membránach slizníc.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktický šok, anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie, ktoré môžu byť závažné až život ohrozujúce, v niektorých prípadoch dokonca fatálne. Môžu sa vyskytnúť aj napriek tomu, že podanie metamizolu v minulosti nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa môžu vyskytnúť okamžite po podaní alebo sa môžu vyvinúť aj niekoľko hodín po podaní; vo väčšine prípadov sa však vyskytnú v priebehu prvej hodiny po podaní dávky. Miernejšie anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa zvyčajne prejavujú vo forme kožných reakcií a reakcií na slizniciach (napr. svrbenie, pocit pálenia, začervenanie, urtikária, opuch), dyspnoe a oveľa zriedkavejšie gastrointestinálnych komplikácií. Takéto mierne reakcie sa môžu zhoršiť do formy závažnej generalizovanej urtikárie, závažného angioedému (vrátane opuchu hrtana), závažného bronchospazmu, srdcových arytmií, poklesu krvného tlaku (niekedy spočiatku aj so zvýšením krvného tlaku) a spôsobiť obehový šok. U pacientov s analgeticko-astmatickým syndrómom sa netolerancia prejavuje typicky vo forme astmatických záchvatov.

Neznáme: Kounisov syndróm (alergický akútny koronárny syndróm)

Poruchy ciev

Neznáme: ojedinelé hypotenzné reakcie (pravdepodobne sprostredkované farmakologicky a nesprevádzajú ich ďalšie prejavy anafylaktoidnej alebo anafylaktickej reakcie). V zriedkavých prípadoch sa takáto reakcia prejaví kritickým poklesom krvného tlaku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy, žltacky, zvýšenej koncentrácie pečeňových enzýmov v krvi (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: vyrážka

Neznáme: fixný liekový exantém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) (pozri časť 4.4)

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: zhoršenie funkcie obličiek

Neznáme: intersticiálna nefritída

Vo veľmi zriedkavých prípadoch, najmä u pacientov s anamnézou renálneho ochorenia, sa môže vyskytnúť akútne zhoršenie obličkovej funkcie (akútne zlyhanie obličiek), v niektorých prípadoch s oligúriou, anúriou alebo proteinúriou. V ojedinelých prípadoch môže nastať akútna intersticiálna nefritída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Po akútnom predávkovaní sa pozorovali nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, porucha funkcie obličiek/akútne zlyhanie obličiek (napr. s klinickým obrazom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie príznaky centrálného nervového systému (závrat, ospalosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku, ktorý môže prechádzať do šoku a tachykardie.

Po podaní veľmi vysokých dávok môže vylučovanie kyseliny rubazónovej zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Liečba

Špecifické antidotum metamizolu nie je známe. Ak došlo k predávkovaniu len nedávno, možno sa pokúsiť o obmedzenie absorpcie do tela prostriedkami primárnej detoxikácie (napr. gastrická laváž) alebo prostriedkami znižujúcimi resorpciu (napr. podanie aktívneho uhlia). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) sa dá odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

Liečba intoxikácie a prevencia závažných komplikácií môže vyžadovať celkový a špecifický monitoring intenzívnej starostlivosti a liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká; iné analgetiká a antipyretiká; pyrazolóny,
ATC kód: N02BB02

Mechanizmus účinku

Metamizol je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými účinkami. Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Výsledky niektorých štúdií ukazujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit MAA (4-N-metylaminoantipyrín) majú pravdepodobne kombinovaný centrálny a periférny mechanizmus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metamizol sa po perorálnom podaní úplne hydrolyzuje na farmakologicky účinný 4-N-metylaminoantipyrín (MAA). Absolútna biologická dostupnosť MAA je okolo 90 % a je po perorálnom podaní o niečo vyššia než po parenterálnom podaní. Súbežné požitie jedla nemá na kinetiku metamizolu nijaký podstatný vplyv.

Distribúcia

Metamizol prechádza placentovou bariérou. Metabolity metamizolu sa vylučujú do materského mlieka.

Väzba na plazmatické proteíny je 58 % pre MAA, 48 % pre AA, 18 % pre FAA a 14 % pre AAA.

Biotransformácia

Klinickú účinnosť zabezpečuje najmä MAA, do istej miery aj metabolit 4-aminoantipyrín (AA). Hodnoty AUC pre AA tvoria asi 25 % AUC hodnôt MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrín (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrín (FAA) sú podľa všetkého bez klinického účinku.

Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke bolo identifikovaných 85 % metabolitov vylúčených v moči. Z toho bolo 3 % $\pm$ 1 % MAA, 6 % $\pm$ 3 % AA, 26 % $\pm$ 8 % AAA a 23 % $\pm$ 4 % FAA. Obličkový klírens po jednorazovej perorálnej dávke 1 g metamizolu bol pre MAA 5 $\pm$ 2 ml/min, pre AA 38 $\pm$ 13 ml/min, pre AAA 61 $\pm$ 8 ml/min a pre FAA 49 $\pm$ 5 ml/min.

Príslušné plazmatické polčasy boli 2,7 $\pm$ 0,5 hodiny pre MAA; 3,7 $\pm$ 1,3 hodiny pre AA ; 9,5 $\pm$ 1,5 hodiny pre AAA a 11,2 $\pm$ 1,5 hodiny pre FAA.

Linearita/nelinearita

Je nutné poznamenať, že všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku. Zhodnotenie klinického významu tohto zistenia nie je známe. Akumulácia metabolitov má pri krátkodobej liečbe malý klinický význam.

Staršie osoby

Pri liečbe starších pacientov sa zvyšuje AUC dvoj- až trojnásobne.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovom perorálnom podaní vystúpil plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene približne na trojnásobok, zatiaľ čo plazmatické polčasy AA a AAA sa nezvýšili tak výrazne. U týchto pacientov je potrebné vyhnúť sa vysokým dávkam.

Poruchy funkcie obličiek

Dostupné údaje poukazujú na zníženie rýchlosti vylučovania niektorých metabolitov (AAA a FAA) u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek. U týchto pacientov sa preto má vyhnúť vysokým dávkam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity sa vykonali na rôznych druhoch zvierat. Potkany dostávali 100–900 mg metamizolu/kg telesnej hmotnosti *per os* počas obdobia 6 mesiacov. Pri najvyššej dávke (900 mg/kg telesnej hmotnosti) sa po 13 týždňoch pozorovalo zvýšenie retikulocytov a Heinzove vnútorné telieska.

Psy dostávali metamizol v dávkach 30–600 mg/kg telesnej hmotnosti počas obdobia 6 mesiacov. Od 300 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovala hemolytická anémia závislá od dávky a funkčné zmeny obličiek a pečene.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

V *in vitro* a *in vivo* testoch mutagenity s metamizolom sa získali protichodné výsledky.

Dlhodobé výskumy na potkanoch neposkytli náznaky tumorogénneho potenciálu. V 2 z 3 dlhodobých štúdií na myšiach sa pri vysokých dávkach pozorovala zvýšená incidencia hepatocelulárneho adenómu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne náznaky teratogénnych účinkov.

Embryoletálne účinky sa pozorovali na králikoch po dennej dávke 100 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá ešte nebola toxická pre matku. U potkanov sa embryoletálne účinky vyskytli pri dávkach toxických pre matku. Denné dávky vyššie ako 100 mg/kg telesnej hmotnosti viedli u potkanov k predĺženej gestácii a pôrodným komplikáciám so zvýšenou mortalitou matiek a mláďat.

Testy fertility preukázali mierne zníženú mieru gestácie v rodičovskej generácii pri dávke vyššej než 250 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Fertilita F1 generácie nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatinovaný kukuričný škrob
makrogol 6000
krospovidón (typ A)
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúť v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah

Biely, nepriehľadný, jednodávkový PVC/Al blister, buď s detským bezpečnostným opatrením s Al fóliou laminovanou pergamenovým papierom, alebo bez detského bezpečnostného opatrenia s Al fóliou. Blistre sú umiestnené v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 6, 10, 12, 20, 50 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0141/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. jún 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024