

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Novalgin 500 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna filmom obalená tableta obsahuje 32,7 mg sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Takmer biele, bikonvexné, podlhovasté filmom obalené tablety s označením „OEP“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná alebo pretrvávajúca bolesť alebo horúčka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Novalgin. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku. V mnohých prípadoch postačuje na dosiahnutie uspokojivej analgézie perorálne alebo rektálne podanie. Ak sa vyžaduje rýchly nástup analgetického účinku alebo ak nie je indikované perorálne podanie, odporúča sa intravenózne alebo intramuskulárne podanie.
- Dospelí a dospievajúci 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. Ak je účinok jednej dávky nedostatočný, 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		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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

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 metamizolu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek.

Starší pacienti, pacienti so zlým celkovým zdravotným stavom a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu

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

Pediatrická populácia

Novalgin 500 mg sa neodporúča podávať deťom mladším ako 15 rokov kvôli fixnému množstvu 500 mg metamizolu v jednej tablete. Sú dostupné iné liekové formy/sily, ktoré umožňujú podať menším deťom primerané dávky.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé, bez žuvania a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (asi ½ pohára).

4.3 Kontraindikácie

Novalgin sa nesmie podávať pacientom:

- so známou precitlivenosťou na metamizol alebo iné pyrazolóny (fenazón, propyfenazón) či pyrazolidíny (fenylbutazón, oxyfenbutazón) alebo s anamnézou závažných kožných reakcií spôsobených niektorou z týchto látok (pozri časť 4.4 a 4.8) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- s agranulocytózou v anamnéze vyvolanou metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi,
- s poruchou funkcie kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo s ochoreniami krvotvorného systému,
- so známym bronchospazmom alebo inými anafylaktoidnými reakciami (napr. urtikária, rinitída, angioedém) na analgetiká ako sú salicyláty, paracetamol, diklofenak, ibuprofén, indometacín, naproxén,
- s akútnou intermitentnou hepatálnou porfýriou (riziko vyvolania záchvatu porfýrie),
- s vrodeným deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- gravidným pacientkam, metamizol sa nesmie užívať počas tretieho trimestra (pozri časť 4.6).

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 kompletný krvný obraz, pokiaľ sa neupraví na normálne hodnoty.

Pacienti musia byť upozornení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas užívania metamizolu objavia znaky alebo príznaky naznačujúce poruchy krvotvorby (napr. malátnosť, infekcie, pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť).

Anafylaktický šok: Tieto reakcie sa vyskytujú najmä u senzitivných pacientov. Preto sa metamizol má predpisovať u astmatických alebo atopických pacientov s opatnosťou (pozri časť 4.3).

Závažné kožné reakcie: Pri liečbe metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous drug reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (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, metamizol sa má okamžite vysadiť a nesmie sa nikdy znovu začať podávať (pozri časť 4.3).

Anafylaktické a anafylaktoidné reakcie:

Pri výbere spôsobu podania treba vziať do úvahy, že parenterálne podanie sa spája s vyšším rizikom anafylaktických a anafylaktoidných reakcií.

Zvlášť veľké riziko výskytu možných ťažkých anafylaktoidných reakcií na metamizol (pozri časť 4.3) je najmä u týchto pacientov:

- pacienti s astmou indukovanou analgetikami alebo s intoleranciou analgetík typu urtikária-angioedém,
- pacienti s bronchiálnou astmou, najmä so sprievodnou polypóznou rinosinuitídou.
- pacienti s chronickou žihľavkou.
- pacienti s intoleranciou alkoholu ako sú pacienti, ktorí reagujú aj na malé množstvá alkoholických nápojov kýchaním, slzením a výrazným sčervenaním tváre. Intolerancia alkoholu môže byť ukazovateľom syndrómu predtým nediagnostikovanej alergickej astmy.
- pacienti s intoleranciou farbív (napr. tartrazín) alebo konzervačných prostriedkov (napr. benzoátov).

Pred podaním Novalginu treba spraviť podrobnú anamnézu. Pacientom, u ktorých sa zistí riziko anafylaktoidných reakcií, možno podať Novalgin len po starostlivom zvážení pomeru možného rizika a očakávaného účinku. V tomto prípade sa pri podaní Novalginu vyžaduje prísny lekársky dohľad a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Ojedinelé hypotenzné reakcie:

Podanie metamizolu môže spôsobiť ojedinelé hypotenzné reakcie (pozri tiež časť 4.8). Tieto reakcie pravdepodobne závisia od dávky a častejšie sa vyskytujú pri parenterálnom podaní.

Ďalšie prípady, pri ktorých je zvýšené riziko závažných hypotenzných reakcií, sú:

- u pacientov s predchádzajúcou hypotenziou, s objemovou stratou, s dehydratáciou, s nestabilným obehom alebo so začiatočným zlyhaním obehu.
- u pacientov s vysokou horúčkou.

U týchto pacientov treba metamizol indikovať zvlášť opatrne a ak je podanie Novalginu nevyhnutné, vyžaduje sa prísny lekársky dohľad. Preventívne opatrenia (stabilizácia obehu) znižujú riziko hypotenzných reakcií.

Pacientom, ktorí sa musia úplne vyvarovať poklesu krvného tlaku, ako aj pacientom so závažným ochorením koronárnych tepien alebo stenózou tepien zasobujúcich mozog, možno metamizol podať len pod prísny sledovaním hemodynamických parametrov.

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 hladinu pečeňových 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. U týchto pacientov sa má liečba metamizolom ukončiť a má sa vyšetriť funkcia pečene.

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

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča vyhnúť sa podávaniu vysokých dávok, pretože rýchlosť eliminácie je u nich obmedzená.

Tento liek obsahuje 32,7 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete, čo zodpovedá 1,63 % 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 plazmatickej koncentrácie týchto liekov s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča pri súbežnom užívaní s metamizolom opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo hladina lieku sa má 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 opatnosťou.

U pacientov užívajúcich metamizol bola hlásená interferencia s laboratórnymi testami, ktoré využívajú Trinderovu reakciu (napr. testy na meranie hladín kreatinínu, triglyceridov, HDL cholesterolu a kyseliny močovej v sére).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Na základe publikovaných údajov o gravidných ženách vystavených metamizolu počas prvého trimestra (n=568) nebol zistený žiadny 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. Avšak, vo všeobecnosti sa 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 má byť plodová tekutina a *ductus arteriosus* kontrolovaný ultrazvukom a echokardiografiou.

Metamizol prechádza placentárnou bariérou. U zvierat metamizol indukoval reprodukčnú toxicitu ale nie teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Produkty rozkladu metamizolu prechádzajú do materského mlieka vo veľkom množstve a riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Zvlášť je potrebné zabrániť opakovanému použitiu metamizolu počas dojčenia. V prípade jednorazového podania metamizolu sa odporúča matkám, aby zbierali materské mlieko 48 hodín po podaní dávky a zlikvidovali ho.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známe žiadne ovplyvnenie sústredenosti a reakčnej schopnosti. Avšak pri vyššom dávkovaní treba pre istotu zobrať do úvahy možnosť takého ovplyvnenia a vyhnúť sa obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel alebo iným nebezpečným činnostiam. Platí to najmä po požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú uvedené s frekvenciou výskytu „neznáme (z dostupných údajov)“.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopenia, vrátane fatálnych následkov, leukopénia a trombocytopenia. Tieto reakcie sú imunologického pôvodu. Môžu nastať aj napriek tomu, že Novalgin v minulosti nespôsobil pacientovi žiadne komplikácie.

Medzi typické príznaky agranulocytózy patria zápalové sliznicové lézie (napr. v oblasti úst, nosa, hrdla, anorekta a genitálu), bolesti hrdla, horúčka (vrátane nečakane pretrvávajúcej alebo rekurentnej horúčky) a zimnica. Pacienti užívajúci antibiotiká však môžu mať tieto príznaky minimálne. Sedimentácia krviniek je výrazne zrýchlená, zatiaľ čo lymfatické uzliny sú typicky len málo zväčšené alebo nie sú zväčšené vôbec.

K typickým príznakom trombocytopenie patrí zvýšená náchylnosť na krvácanie a krvné výrony na koži a sliznicových membránach.

Poruchy imunitného systému

Metamizol môže spôsobiť anafylaktický šok, anafylaktoidné/anafylaktické reakcie, ktoré môžu mať ťažký priebeh a môžu byť život ohrozujúce, niekedy fatálne. Môžu nastať aj napriek tomu, že v minulosti užívanie Novalginu nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie.

Takéto reakcie sa môžu rozvinúť okamžite po podaní metamizolu alebo v neskorších hodinách, avšak obvykle sa prejavujú počas prvej hodiny po podaní.

Typické ľahšie anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie sa prejavujú kožnými a sliznicovými reakciami (ako napr. svrbenie, pálenie, sčervenanie, žihľavka, opuchy), dyspnoe a občas gastrointestinálnymi ťažkosťami.

Ľahšie reakcie môžu prerásť do ťažších foriem s generalizovanou urtikáriou, ťažkým angioedémom (aj v oblasti hrtana), ťažkým bronchospazmom, poruchami srdcového rytmu, poklesom krvného tlaku (niekedy spočiatku aj zvýšením krvného tlaku) a obehovým šokom.

U pacientov s analgeticko-astmatickým syndrómom sa neznášanlivosť prejavuje typicky vo forme astmatických záchvatov.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kounisov syndróm (akútny koronárny syndróm).

Poruchy ciev

Ojedinelé hypotenzné reakcie.

Po podaní sa môžu príležitostne vyskytnúť ojedinelé prechodné hypotenzné reakcie (pravdepodobne sprostredkované farmakologicky a nesprevádzajú ich ďalšie príznaky anafylaktickej alebo anafylaktoidnej 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 hladiny pečeňových enzýmov v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Okrem vyššie spomenutých kožných a sliznicových prejavov anafylaktoidných alebo anafylaktických reakcií sa môže príležitostne vyskytnúť fixný liekový exantém, zriedkavo vyrážky (pozri časť 4.4). V súvislosti s liečbou metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

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.

Niekedy sa pozoruje červené sfarbenie moču s kyslým pH. Môže to byť spôsobené prítomnosťou metabolitu – kyseliny rubazónovej – s nízkou koncentráciou.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Boli hlásené prípady gastrointestinálneho krvácania.

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 pozorovala nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, zhoršenie obličkovej funkcie alebo akútne zlyhanie obličiek (napr. následkom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie centrálné nervové symptómy (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku (niekedy prechádzajúci do šoku), ako aj srdcová arytmia (tachykardia).

Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie neškodného metabolitu (kyseliny rubazónovej) zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Liečba predávkovania

Špecifické antidotum metamizolu nie je známe. Ak došlo k predávkovaniu len pred krátkym časom, možno sa pokúsiť o obmedzenie ďalšieho systémového vstrebávania prostriedkami primárnej detoxikácie (napr. výplach žalúdka) alebo prostriedkami znižujúcimi resorpciu (napr. aktívne uhlie). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) sa dá odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, pyrazolóny
ATC kód: N02BB02

Metamizol je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými účinkami. Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Výsledky niektorých pokusov ukazujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) môžu mať kombinovaný centrálny a periférny spôsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metamizolu a jeho metabolitov nie je úplne preskúmaná, ale sú známe nasledujúce informácie.

Absorpcia

Metamizol sa po perorálnom podaní úplne hydrolyzuje na účinnú zložku 4-N-metylaminoantipyrín (MAA). Absolútna biologická dostupnosť MAA je okolo 90 % a je po perorálnom podaní o niečo vyššia než po parenterálnom podaní.

Súbežné použitie jedla nemá na kinetiku metamizolu nijaký podstatný vplyv.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Plazmatický polčas po intravenóznom podaní metamizolu je okolo 14 minút. Po intravenóznom podaní sa nájde približne 96 % rádioaktívne označenej dávky v moči a asi 6% v stolici. Po jedinej perorálnej dávke sa dá identifikovať 85 % metabolitov vylúčených v moči. Z toho tvorí 3 % $\pm$ 1 % MAA, 6 % $\pm$ 3 % AA, 26 % $\pm$ 8% AAA a 23 % $\pm$ 4 % FAA. Obličkový klírens po jedinej perorálnej dávke 1 g metamizolu je 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 sú 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.

Nelinearita

Všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku. Zhodnotenie klinického významu tohto zistenia si vyžaduje ďalšie štúdie. Akumulácia metabolitov má pri krátkodobej liečbe malý klinický význam.

Farmakokinetický/Farmakodynamický vzťah

Pri liečbe starších pacientov sa zvyšuje AUC na dvoj- až trojnásobok. Po jedinej perorálnej dávke vystúpil plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene približne na trojnásobok (10 hodín), zatiaľ čo plazmatické polčasy AA a AAA sa nezvýšili tak výrazne.

Pacienti so zhoršenou obličkovou funkciou sa vo veľkom rozsahu neskúmali. Dostupné údaje poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Minimálna letálna dávka po perorálnom podaní metamizolu potkanom a myšiam je asi 4000 mg na 1 kg telesnej hmotnosti, po intravenóznom podaní asi 2 300 mg metamizolu na 1 kg telesnej hmotnosti

alebo 400 mg MAA na 1 kg telesnej hmotnosti. Príznaky intoxikácie sú zrýchlené dýchanie, sedácia a premortálne krče.

Chronická toxicita

Potkany dobre tolerovali 4-týždňové intravenózne injekcie 150 mg/kg metamizolu denne a psi 50 mg/kg denne.

Denné perorálne podávanie počas 6 mesiacov nemalo u potkanov až do 300 mg/kg a u psov do 100 mg/kg žiadne toxické následky. Vyššie dávky u oboch druhov mali za následok zmeny chemizmu séra a hemosiderózu v pečeni a slezine; taktiež sa zistili príznaky anémie a toxicita kostnej drene.

Mutagénny potenciál

V literatúre sa popisujú pozitívne ako aj negatívne výsledky. Avšak *in vitro* a *in vivo* štúdie so špecifickým materiálom spoločnosti Hoechst neukázali mutagénny potenciál.

Karcinogénny potenciál

V celoživotných štúdiách s potkanmi a NMRI u myší sa nedokázal karcinogénny účinok metamizolu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali nijaký teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 4000
stearát horečnatý
hypromelóza
dihydrát sodnej soli sacharínu
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

AL/PVC blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
Veľkosti balenia: 10, 20 alebo 50 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0557/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. októbra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. januára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025