

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nofebran 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg laktózy (ako monohydrát) a 32,7 mg sodíka. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Podlhovasté biele až slabo žltkavé filmom obalené tablety s rozmermi približne 16,2 × 8,2 mm s jednou deliacou ryhou. Deliaci ryha je určená na uľahčenie lámania pre ľahšie prehĺtanie, nie je určená na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nofebran je indikovaný pri

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

Nofebran je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 15 rokov alebo starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Nofebran. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a/alebo 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. v prípade vracania, porúch prehĺtania ap.), odporúča sa intravenózne alebo intramuskulárne podanie. Treba však vziať do úvahy, že parenterálne podanie je spojené s vysokým rizikom anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Dospelí a dospievajúci vo veku od 15 rokov (> 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 okolo 4 hodín.

Ak je účinok jednej dávky nedostatočný alebo oneskorený, a keď analgetický účinok 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)	(mesiace/roky)	(tablety)	(mg)	(tablety)	(mg)
> 53	≥ 15 rokov	1 – 2	500 – 1 000	8	4 000

Osobitné skupiny pacientovPorucha 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

Dávkovanie nájdete v tabuľke vyššie.

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

Dĺžka liečby

Dĺžka liečby závisí od povahy a závažnosti stavu.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé, bez hryzenia, s dostatočným množstvom vody (asi pol pohára).

Nofebran sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo iné pyrazolóny (napr. fenazón, propyfenazón) alebo pyrazolidíny (napr. fenylobutazón, oxybutazón) alebo precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi.
- Porucha funkcie kostnej drene alebo ochorenia krvotvorného systému.
- Pacienti s diagnostikovanou analgetickou astmou alebo známou intoleranciou analgetík typu urtikárie/angioedému, t.j. pacienti, ktorí reagujú bronchospazmom alebo inými reakciami anafylaktoidného typu (napr. žihľavka, nádcha, angioedém) na salicyláty, paracetamol alebo iné nenarkotické analgetiká, ako sú diklofenak, ibuprofén, indometacín alebo naproxén.
- Vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie).
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaníAgranulocytóza

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

Ak sa vyskytne pancytopenia, podávanie sa musí ihneď prerušiť a musí sa kontrolovať kompletný krvný obraz, kým sa dostane opäť do normálu.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali pomoc lekára, ak počas liečby spozorujú prejavy alebo príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. zhoršenie celkového stavu, infekciu, pretrvávajúcu horúčku, hematómy, krvácanie, nauzeu).

Závažné kožné reakcie

Po podaní metamizolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné.

Pacienti sa majú oboznámiť s prejavmi a príznakmi a majú sa starostlivo sledovať z dôvodu kožných reakcií.

Ak sa vyvinú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba metamizolom sa musí okamžite ukončiť a nesmie sa v nej opätovne pokračovať (pozri časť 4.3).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Riziko potenciálne závažnej anafylaktoidnej reakcie na metamizol je výrazne vyššie u pacientov s

- analgetickou astmou alebo intoleranciou analgetík typu urtikárie/angioedému (pozri časť 4.3).
- bronchiálnou astmou, najmä so sprievodnou rinosinuitídou alebo nazálnymi polypmi.
- chronickou urtikáriou.
- intoleranciou/precitlivosťou na farbivá (napr. tartrazín) alebo konzervačné látky (napr. benzoáty).
- intoleranciou alkoholu. Títo pacienti reagujú dokonca na minimálne množstvá alkoholických nápojov s príznakmi, akými sú kýchanie, slzenie a silné sčervenenie. Intolerancia alkoholu môže poukazovať na nediagnostikovanú analgetickú astmu (pozri časť 4.3).

Pred podaním metamizolu sa má u pacientov zistiť podrobná anamnéza. U pacientov so zvýšeným rizikom anafylaktoidných reakcií, sa metamizol má použiť len po starostlivom zvážení potenciálnych rizík oproti očakávanému prínosu. Ak sa metamizol podáva v takýchto prípadoch, pacient má byť pod prísny lekársky dohľad a majú byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Anafylaktický šok sa vyskytuje najmä u senzitivných pacientov. U pacientov s astmou alebo atopiou je potrebná osobitná opatrnosť (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 pri parenterálnom podaní než perorálnom podaní metamizolu.

Riziko takýchto reakcií je tiež zvýšené v prípade

- pacientov s napr. preexistujúcou hypotenziou, s hypovolémiou alebo dehydratáciou, s nestabilným krvným obehom alebo so začiatočným zlyhaním obehu.
- pacientov s vysokou horúčkou.

U týchto pacientov sa má preto starostlivo zvážiť indikovanie lieku 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 závažným koronárnym ochorením srdca alebo významnou cerebrálnou stenózou.

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

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.

Ovplyvnenie výsledkov laboratórnych testov

U pacientov podstupujúcich liečbu metamizolom boli hlásené odchýlky v laboratórnych a diagnostických testoch – Trinderova reakcia alebo reakcie podobné Trinderovej reakcii (napr. stanovenie sérových hladín kreatinínu, triglyceridov, HDL cholesterolu alebo kyseliny močovej).

Nofebran obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 32,7 mg sodíka v každej tablete, čo zodpovedá 1,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba metamizolom a metotrexátom môže zvýšiť hematotoxicitu účinok metotrexátu, najmä u starších pacientov. Tejto kombinácii je preto potrebné sa vyhnúť.

Metamizol môže znížiť antiagregačný účinok kyseliny acetylsalicylovej (ASA). Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, musí byť preto táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

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.

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.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známe žiadne ovplyvnenie sústredenia a reakčnej schopnosti. Pri vyššom dávkovaní však treba zobrať do úvahy možnosť ovplyvnenia reakcie a sústredenia a vyhnúť sa obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel alebo iným nebezpečným činnostiam. Platí to najmä po požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie podľa nasledujúcej konvencie: 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Aplastická anémia ¹ Agranulocytóza a pancytopenia vrátane prípadov s fatálnym následkom ¹ Leukopénia ¹ Trombocytopenia ¹
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktický šok ² Anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie ² Kožné a slizničné reakcie (svrbenie, pocit pálenia, sčervenanie, žihľavka, opuch), dyspnoe a občas gastrointestinálne ťažkosti ³

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzné reakcie ⁴
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Gastrointestinálne krvácanie
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	Zriedkavé	Vyrážka
	Neznáme	Fixný liekový exantém Stevensov-Johnsonov syndróm alebo TEN ⁵ DRESS ⁵
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie obličkovej funkcie ⁶
	Neznáme	Akútna intersticiálna nefritída

¹ Tieto reakcie sú imunologického pôvodu. Takéto reakcie sa môžu vyskytnúť aj napriek tomu, že podanie metamizolu v minulosti nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie.

Medzi charakteristické prejavy trombocytopénie patrí zvýšená náchylnosť ku krvácaniu a tvorba petéchií na koži a slizniciach.

² Tieto reakcie môžu byť závažné až život ohrozujúce, v niektorých prípadoch dokonca smrteľné. Môžu sa vyskytnúť aj napriek tomu, že podanie metamizolu v minulosti 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.

³ Takéto mierne reakcie sa môžu zhoršiť do formy závažnej generalizovanej žihľavky, závažného angioedému (vrátane opuchu hrdla), 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 reakcie neznášanlivosti prejavujú typicky vo forme astmatických záchvatov.

⁴ Tieto reakcie môžu byť sprostredkované farmakologicky a nemusia byť sprevádzané inými prejavmi anafylaktoidnej alebo anafylaktickej reakcie. Takáto reakcia môže mať len zriedkavo za následok závažný pokles krvného tlaku.

⁵ Po podaní metamizolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) (pozri časť 4.4).

⁶ 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.

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

Symptómy

Po akútnom predávkovaní sa pozorovali nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, poškodenie obličiek/akútne zlyhanie obličiek (napr. s klinickým obrazom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie symptómy centrálného nervového systému (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku, niekedy prechádzajúci do šoku a tachykardia. Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie kyseliny rubazónovej zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Liečba predávkovania

Špecifické antidotum metamizolu neexistuje. Ak došlo k predávkovaniu metamizolom len pred krátkym časom, možno sa pokúsiť o opatrenia znižujúce absorpciu do organizmu prostriedkami primárnej detoxikácie (napr. výplach žalúdka) alebo prostriedkami znižujúcimi resorpciu (napr. podanie aktívneho uhlia). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín (MAA)) možno odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

Liečba predávkovania a prevencia závažných komplikácií si môžu vyžadovať celkový a osobitný intenzívny lekársky dohľad 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 naznačujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit MAA (4-N-metylaminoantipyrín) môžu mať kombinovaný centrálny a periférny mechanizmus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metamizol sa po perorálnom podaní úplne hydrolyzuje na farmakologicky účinný metabolit 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 prestupuje placentárnou bariérou. Metabolity metamizolu sa vylučujú do materského mlieka.

58 % MAA, 48 % AA, 18 % FAA a 14 % AAA sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Klinickú účinnosť má najmä MAA, do určitej miery aj metabolit 4-aminoantipyrín (AA). Hodnoty AUC pre AA tvoria približne 25 % AUC hodnôt MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrín (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrín (FAA) sa pokladajú za farmakologicky inaktívne.

Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke bolo identifikovaných 85 % metabolitov vylúčených močom. Z toho tvorí 3 % $\pm$ 1 % MAA, 6 % $\pm$ 3 % AA, 26 % $\pm$ 8 % AAA a 23 % $\pm$ 4 % FAA. Renálny 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

Všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku. Klinický význam tohto javu nie je známy. Akumulácia metabolitov má pri krátkodobej liečbe malý klinický význam.

Starší pacienti

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

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke sa plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene zvýšil približne na trojnásobok, zatiaľ čo plazmatické polčasy AA a AAA sa výrazne nezvýšili. U týchto pacientov sa treba vyhnúť podávaniu vysokých dávok.

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje od pacientov s poruchou funkcie obličiek poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA). U týchto pacientov sa preto treba vyhnúť podávaniu vysokých dávok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Minimálna letálna dávka po perorálnom podaní metamizolu potkanom a myšiam je približne 4 000 mg na 1 kg telesnej hmotnosti. Príznaky intoxikácie sú zrýchlené dýchanie, sedácia a premortálne kŕče.

Chronická toxicita

Potkany dobre tolerovali 4-týždňové intravenózne injekcie 150 mg/kg metamizolu denne a psy 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 literárnych údajoch sa popisujú pozitívne ale aj negatívne výsledky. Štúdie *in vitro* a *in vivo* so špecifickým materiálom spoločnosti Hoechst však nenaznačujú mutagénny potenciál.

Karcinogénny potenciál

V štúdiách vykonaných počas celého života na potkanoch a NMRI na myšiach sa nedokázal karcinogénny účinok metamizolu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Kukuričný škrob
Monohydrát laktózy
Makrogol 6000
Povidón (K 25)
Stearát horečnatý
Zemiakový škrob

Filmotvorná vrstva

Mastenec
Bázický butylovaný metakrylát, kopolymér
Oxid titaničitý (E171)
Stearát horečnatý
Ricínový olej (rafinovaný)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v nepriehľadných blistroch z PVC/Alu fólie a vložené do papierovej škatuľky.

Veľkosti balenia: 12, 20, 30, 50, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 07/0178/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025