

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metamizole Noridem 500 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Jedna ampulka s 2 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 1 000 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Jedna ampulka s 5 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 2 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 32,71 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, takmer bezfarebný až žltý roztok.

pH: 6 – 8

Osmolalita: 800 – 950 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- silná akútna bolesť po úrazoch alebo operácii,
- kolika,
- nádorová bolesť,
- iná silná akútna alebo chronická bolesť, pokiaľ nie sú indikované iné terapeutické možnosti
- vysoká horúčka, ak sa nepozoruje odpoveď na inú liečbu.

Parenterálne podanie sa indikuje len v tom prípade, ak perorálna aplikácia neprichádza do úvahy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Deťom a dospievajúcim vo veku do 14 rokov môže byť podaných 8 – 16 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka. V prípade horúčky je dávka 10 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti obvykle postačujúca pre deti. Dospelým a dospievajúcim vo veku od 15 rokov (> 53 kg) môže byť podaných až 1 000 mg ako jednorazová dávka.

V závislosti od maximálnej dennej dávky, jednorazová dávka môže byť podaná až 4-krát denne v intervaloch 6 – 8 hodín.

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	ml	mg	ml	mg
5 – 8	3 – 11 mesiacov	0,1 – 0,2	50 – 100	0,4 – 0,8	200 – 400
9 – 15	1 – 3 rokov	0,2 – 0,5	100 – 250	0,8 – 2,0	400 – 1 000
16 – 23	4 – 6 rokov	0,3 – 0,8	150 – 400	1,2 – 3,2	600 – 1 600
24 – 30	7 – 9 rokov	0,4 – 1,0	200 – 500	1,6 – 4,0	800 – 2 000
31 – 45	10 – 12 rokov	0,5 – 1,4	250 – 700	2,0 – 5,6	1 000 – 2 800
46 – 53	13 – 14 rokov	0,8 – 1,8	400 – 900	3,2 – 7,2	1 600 – 3 600
> 53	≥ 15 rokov	1,0 – 2,0*	500 – 1 000*	4,0 – 8,0*	2 000 – 4 000*

*) V prípade potreby môže byť jednorazová dávka zvýšená na 5 ml (čo zodpovedá 2 500 mg metamizolu) a denná dávka na 10 ml (čo zodpovedá 5 000 mg metamizolu).

Nástup účinku možno očakávať 30 minút po parenterálnom podaní.

Dĺžka liečby

Dĺžka liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia.

Osobitné skupiny pacientov

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.

Porucha 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.

Pediatrická populácia

Použitie lieku Metamizole Noridem u dojčiat mladších ako 3 mesiace sa neodporúča. Sú dostupné iné liekové formy, ktoré umožňujú podávanie dojčatám mladším ako 3 mesiace.

Spôsob podávania

Na intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Pri podaní intramuskulárnej injekcie musí byť roztok vždy zohriaty na telesnú teplotu.

Počas parenterálneho podania lieku Metamizole Noridem musí pacient ležať a zostať pod prísnyim lekársym dohľadom.

Intravenózna injekcia sa musí podávať veľmi pomaly, rýchlosť nesmie presiahnuť 1 ml (čo zodpovedá 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu) za minútu, aby sa minimalizovalo riziko hypotenzných reakcií a aby bolo možné prestať aplikovať injekciu pri prvých prejavoch anafylaktickej alebo anafylaktoidnej reakcie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na účinnú látku alebo iné pyrazolóny alebo pyrazolidíny (tiež napríklad vrátane pacientov s závažnými kožnými reakciami spôsobenými niektorými z týchto látok) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi,
- pacienti 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,
- porucha funkcie kostnej drene alebo ochorenia krvotvorného systému,
- vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie),
- tretí trimester tehotenstva,
- existujúca hypotenzia a nestabilný obeh.

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).

Metamizole Noridem obsahuje pyrazolónový derivát metamizol a nesie so sebou zriedkavé, ale život ohrozujúce riziká šoku a agranulocytózy (pozri časť 4.8).

Pacienti s anafylaktoidnými reakciami na metamizol sú tiež obzvlášť vystavení riziku reakcie rovnakým spôsobom na iné nenarkotické analgetiká.

Pacienti vykazujúci anafylaktickú alebo inú imunologicky sprostredkovanú reakciu (napr. agranulocytózu) na metamizol sú tiež obzvlášť vystavení riziku reakcie rovnakým spôsobom na iné pyrazolóny a pyrazolidíny.

Pacienti s anafylaktickou alebo inou imunologicky sprostredkovanou reakciou na iné pyrazolóny, pyrazolidíny alebo iné nenarkotické analgetiká sú tiež vystavení vysokému riziku zodpovedajúcej reakcie na metamizol.

Agranulocytóza

V prípade neutropénie ($< 1\,500$ neutrofilov/mm³) sa liečba musí okamžite ukončiť a urgentne skontrolovať kompletný krvný obraz a monitorovať, kým sa hodnoty nevrátia do normálu.

Pacientov treba upozorniť, aby okamžite ukončili podávanie tohto lieku a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov: neočakávané zhoršenie celkového stavu (ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla, ťažkosti s prehĺtaním), horúčka, ktorá neustupuje alebo sa opakuje, ako aj bolestivé zmeny na sliznici, najmä v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti genitálií alebo konečníka. Podávanie lieku Metamizole Noridem sa musí okamžite ukončiť a musí sa monitorovať krvný obraz (vrátane diferenciálneho krvného obrazu). Liečba sa musí ukončiť bez čakania na výsledky laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.8).

Trombocytopénia

Ak sa vyskytnú prejavy trombocytopénie, ako je zvýšený sklon ku krvácaniu a petechie na koži a slizniciach (pozri časť 4.8), podávanie lieku Metamizole Noridem sa musí okamžite ukončiť a musí sa kontrolovať krvný obraz (vrátane diferenciálneho krvného obrazu). Liečba sa musí ukončiť bez čakania na výsledky laboratórnych vyšetrení.

Pancytopenia

V prípade výskytu pancytopenie sa liečba musí ihneď prerušiť a musí sa sledovať kompletný krvný obraz, pokiaľ sa neupraví na normálne hodnoty (pozri časť 4.8). Všetci pacienti musia byť upozornení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas užívania metamizolu objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce poruchy krvotvorby (napr. malátnosť, infekcia, pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

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

Riziko vzniku možných závažných anafylaktoidných reakcií po lieku Metamizole Noridem 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, zaslzené oči a výrazné sčervenenie. Takáto intolerancia alkoholu môže byť ukazovateľom na v minulosti nediagnostikovaný syndróm astmy navodenej analgetikami (pozri časť 4.3).

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

Pred podaním lieku Metamizole Noridem sa má vykonať podrobný rozhovor s pacientom. U pacientov so zvýšeným rizikom anafylaktoidných reakcií sa má Metamizole Noridem použiť len po starostlivom zvážení potenciálnych rizík voči očakávanému prínosu (pozri časť 4.3). Ak sa v takýchto prípadoch Metamizole Noridem podá, pacienti majú byť starostlivo sledovaní lekárom a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Závažné kožné reakcie

Pri liečbe metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), 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).

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.

Ojedinelé hypotenzné reakcie

Metamizole Noridem môže spôsobiť hypotenzné reakcie (pozri časť 4.8).

Jednorazová dávka viac ako 2 ml lieku Metamizole Noridem (zodpovedá 1 000 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu) si vyžaduje obzvlášť dôkladné preskúmanie indikácie, pretože sa predpokladá, že nealergické, kritické poklesy krvného tlaku sú závislé od dávky.

Tieto reakcie sa častejšie vyskytujú po parenterálnom podaní ako po perorálnom podaní.

Riziko takýchto reakcií je zvýšené aj:

- pri príliš rýchlej intravenózne inžekcii (pozri časť 4.2),
- u pacientov s napr. predchádzajúcou hypotenziou, s hypovolémiou alebo dehydratáciou, s nestabilným obehom krvi alebo so začínajúcim zlyhávaním cirkulácie (ako sú pacienti s infarktom myokardu alebo polytraumou),
- u pacientov s vysokou horúčkou.

U takýchto pacientov sa má preto starostlivo stanoviť indikácia a majú byť starostlivo sledovaní. Na zníženie rizika hypotenzných reakcií môžu byť potrebné preventívne opatrenia (napr. stabilizácia obehového systému).

Metamizole Noridem sa môže podať len ak sú hemodynamické parametre dôkladne monitorované u pacientov, u ktorých sa musí zabrániť poklesu krvného tlaku, napr. u pacientov so závažným ochorením koronárnych tepien alebo pacienti so závažnou stenózou tepien zásobujúcich mozog.

Metamizole Noridem 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).

Tento liek obsahuje 32,71 mg sodíka v jednom ml injekčného roztoku, čo zodpovedá 1,6 % 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.

Pri súbežnom užívaní metamizolu a chlórpromazínu sa môže vyskytnúť ťažká hypotermia.

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.

Pre triedu látok pyrazolóny je známe, že sa môžu vyskytnúť interakcie s perorálnymi antikoagulanciami, kaptoprilom, lítiom a triamterénom, ako aj zmeny v účinnosti antihypertenzív a diuretík. Nie je známe, do akej miery metamizol vedie k týmto interakciám.

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. 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 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozsahu nie je známe žiadne ovplyvnenie koncentrácie a reakčnej schopnosti. Pri vyššom dávkovaní však treba pre istotu zobrať do úvahy možnosť takého ovplyvnenia a vyhnúť sa obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel alebo iným rizikovým činnostiam. Platí to najmä po požití 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 ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia.
Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, vrátane prípadov s fatálnym následkom, trombocytopénia.
Neznáme: aplastická anémia, pancytopénia, vrátane prípadov s fatálnym následkom.

Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť dokonca aj vtedy, ak pri predchádzajúcom podávaní metamizolu nenastali komplikácie.

Táto reakcia nie je závislá od dávky a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Prejavuje sa vysokou horúčkou, zimnicou, bolesťou hrdla, ťažkosťami s prehĺtaním a zápalom úst, nosa, hrdla a genitálnej alebo análnej oblasti. Pacienti užívajúci antibiotiká však môžu mať tieto prejavy minimálne. Opuch lymfatických uzlín alebo sleziny je mierny alebo úplne chýba. Sedimentácia krvi je výrazne zrýchlená, granulocyty sú výrazne znížené alebo úplne chýbajú. Vo všeobecnosti, ale nie vždy, sa zistia normálne hodnoty hemoglobínu, erytrocytov a krvných doštičiek (pozri časť 4.4).

Okamžité prerušenie je kľúčové pre zotavenie. Preto sa dôrazne odporúča pri neočakávanom zhoršení celkového stavu, neustupovaní alebo opakovaní horúčky, alebo pri bolestivých zmenách slizníc, najmä v oblasti úst, nosa, a hrdla, ihneď vysadiť metamizol a nečakať na výsledky laboratórnych diagnostických vyšetrení.

K typickým prejavom trombocytopénie patrí zvýšená náchylnosť na krvácanie a krvné petechie na koži a membránach slizníc.

Ak sa objaví pancytopénia, liečba sa musí okamžite ukončiť a musí sa monitorovať kompletný krvný obraz, kým sa nevráti do normálu (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie*,
Veľmi zriedkavé: analgetikami vyvolaný astmatický syndróm.
U pacientov s analgeticko-astmatickým syndrómom sa netolerancia prejavuje typicky vo forme astmatických záchvatov,
Neznáme: anafylaktický šok*.

* Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť najmä po parenterálnom podaní a 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.

Takéto 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 reakcie sa zvyčajne prejavujú vo forme kožných reakcií a reakcií na slizniciach (napr. svrbenie, pocit pálenia, začervenanie, urtikária, opuch), dyspnoe a oveľa zriedkavejšie gastrointestinálnych príznakov. 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.

Ak sa objavia kožné reakcie, metamizol sa musí ihneď vysadiť.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: Kounisov syndróm (akútny koronárny syndróm)

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzné reakcie počas alebo po podaní, pravdepodobne sprostredkované farmakologicky a nesprievádzajú ich ďalšie prejavy anafylaktickej alebo

anafylaktoidnej reakcie. Takáto reakcia sa prejaví kritickým poklesom krvného tlaku. Riziko týchto hypotenzných reakcií môže zvýšiť rýchla intravenózna injekcia.

Hyperpyrexia môže tiež spôsobiť kritický pokles krvného tlaku v závislosti od dávky bez ďalších prejavov reakcie z precitlivenosti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: boli hlásené prípady gastrointestinálneho krvácania.

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

Menej časté: fixný liekový exantém,

Zriedkavé: vyrážka (napr. makulopapulárna vyrážka),

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN),

Neznáme: lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

V súvislosti s liečbou metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: akútne zhoršenie funkcie obličiek, kedy sa môže veľmi zriedkavo vyskytnúť proteínúria, oligúria alebo anúria a/alebo akútne zlyhanie obličiek, akútna intersticiálna nefritída.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V mieste vpichu injekcie sa môže objaviť bolesť a lokálne reakcie, vrátane veľmi zriedkavej flebitídy. Bolo hlásené červené sfarbenie moču, ktoré môže byť spôsobené neškodným metabolitom metamizolu, kyselinou rubazónovou, ktorá je prítomná v nízkych koncentráciách.

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 z predávkovania

Po akútnom predávkovaní sa pozorovala nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, zhoršenie obličkovej funkcie alebo akútne zlyhanie obličiek (napr. následkom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie centrálné nervové príznaky (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku, prechádzajúci až do šoku a tachykardia.

Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie 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.

Liečba intoxikácie a prevencia závažných komplikácií môže vyžadovať všeobecné a špecifické monitorovanie s intenzívnou starostlivosťou a liečbu.

Okamžité opatrenia v prípade závažných reakcií z precitlivenosti (šok)

Pri prvých prejavoch (napríklad kožné reakcie, ako je žihľavka a sčervenenie, nepokoj, bolesť hlavy, potenie, nevoľnosť) sa musí podávanie injekcie zastaviť. Kanyla má byť ponechaná v žile alebo má byť vytvorený venózný prístup. Okrem zvyčajných núdzových opatrení, ako je držanie hlavy a hornej časti tela v nízkej polohe, udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a podávanie kyslíka, môže byť potrebné podať sympatomimetiká, objemovú náhradu alebo glukokortikoidy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká, 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

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 požitie jedla nemá na kinetiku metamizolu nijaký podstatný vplyv.

Hlavný metabolit metamizolu, MAA, sa ďalej metabolizuje v pečeni oxidáciou a demetyláciou, po ktorej nasleduje acetylácia.

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.

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

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

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

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 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA a 23 ± 4 % FAA. Obličkový klírens po jedinej perorálnej dávke 1 g metamizolu je 5 ± 2 ml/min u MAA, 38 ± 13 ml/min u AA, 61 ± 8 ml/min u AAA a 49 ± 5 ml/min u FAA. Príslušné plazmatické polčasy sú $2,7 \pm 0,5$ hodiny u MAA, $3,7 \pm 1,3$ hodiny u AA, $9,5 \pm 1,5$ hodiny u AAA a $11,2 \pm 1,5$ hodiny u FAA.

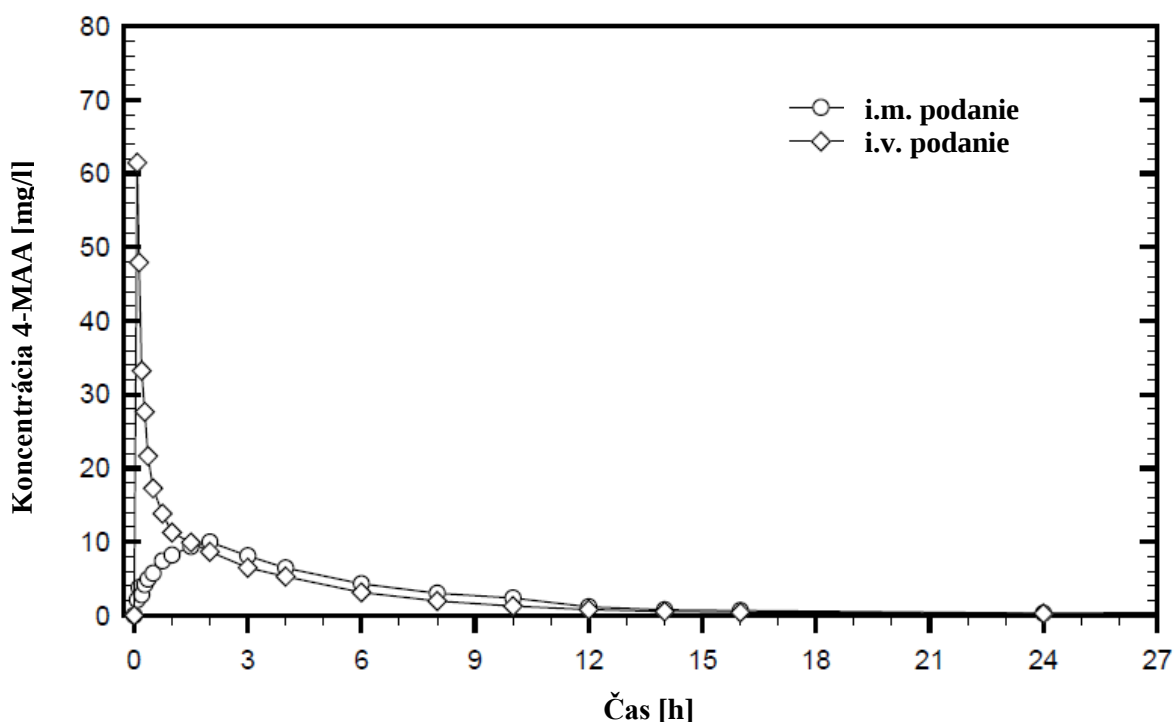
Biologická dostupnosť

Štúdia biologickej dostupnosti uskutočnená v roku 1989 s i.m. podaným roztokom u 12 účastníkov ukázala, že v porovnaní s referenčným liekom (i.v. podanie za 2 minúty) bola biologická dostupnosť 4-MAA:

	i.m. podanie (1 g)	i.v. podanie (1 g)
Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) [mg/l]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) [h]	1,67 ± 0,69	0,09 ± 0,02
Plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) [mg × h/l]	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1
(hodnoty sú uvedené ako priemer a štandardná odchýlka)		

Absolútna biologická dostupnosť i.m. podaného roztoku, meraná pomocou AUC pre plazmatické koncentrácie 4-MAA, je 87 %.

Krivky priemernej plazmatickej hladiny v porovnaní s referenčným liekom v grafe koncentrácia verzus čas:



Starší pacienti a pacienti so zhoršenou funkciou pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Deti vykazujú rýchlejšiu elimináciu metabolitov ako dospelí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity sa vykonali na rôznych druhoch zvierat. Potkany dostávali perorálne 100 – 900 mg metamizolu/kg telesnej hmotnosti počas obdobia 6 mesiacov. Pri najvyššej

dávke (900 mg/kg telesnej hmotnosti) sa po 13 týždňoch pozorovalo zvýšenie retikulocytov a Heinzových-Ehrlichových vnútorných teliesok.

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.

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

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

Štúdie embryotoxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne dôkazy 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 matky. 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 zníženie mieru gestácie v rodičovskej generácii pri dávke vyššej než 250 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Fertilita F1 generácie nebola narušená.

Metabolity metamizolu prechádzajú do materského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s ich účinkami na dojča.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

37 % kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení/zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná na 2 hodiny pri 23 – 27 °C, ak sa rozpustí v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml), 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo Ringerovom roztoku s mliečnanom o koncentrácii 45,45 mg/ml monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvárania/zriedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má roztok použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení a/alebo zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho jantárového skla typu I s obsahom 2 ml alebo 5 ml injekčného/infúzneho roztoku. Veľkosti balenia: 5, 10 alebo 20 ampuliek s obsahom 2 ml alebo 5 ml.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Metamizole Noridem sa môže zmiešať alebo rozpustiť v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml), 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo v Ringerovom roztoku s mliečnanom.

Len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Ltd.
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
Nicosia 1065
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0228/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. septembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024