

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metamizol Teva 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.

Biela až takmer biela okrúhla plochá tableta s deliacou ryhou na jednej strane.

Priemer: približne 12,5 mm. Hrúbka: približne 4 mm.

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 Teva je indikovaný dospelým od 15 rokov a dospelým pri:

- akútnej silnej bolesti po úrazoch alebo operácii,
- bolestivej kolike,
- nádorovej bolesti,
- inej akútnej alebo chronickej silnej bolesti, ak sú iné terapeutické opatrenia kontraindikované,
- vysokej horúčke, ak sa nepozoruje odpoveď na inú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa má prispôbiť intenzite bolesti alebo horúčke a individuálnej citlivosti v reakcii na Metamizol Teva. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá bude kontrolovať bolesť a horúčku.

Dospelí a dospelávajúci od 15 rokov (s hmotnosťou viac ako 53 kg) môžu užívať ako jednorazovú dávku až 1 000 mg metamizolu až 4 krát denne v 6-8 hodinových intervaloch, čo zodpovedá maximálnej dennej dávke 4 000 mg.

Jednoznačný účinok možno očakávať 30 až 60 minút po perorálnom podaní.

V nasledovnej 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

Dĺžka užívania

Dĺžka liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia.

Osobitné skupiny

Staršie osoby, chorobou oslabení pacienti a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu

U starších osôb, chorobou oslabených pacientov a u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu sa má dávka znížiť, keďže sa môže predĺžiť vylučovanie metabolických produktov metamizolu.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Vylučovanie pri poruche funkcie pečene alebo obličiek je znížené, preto je potrebné vyhnúť sa viacerým vysokým dávkam. Pri krátkodobom podávaní však nie je nutná redukcia dávky.

S dlhodobým užívaním metamizolu u pacientov s závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek nie sú doteraz žiadne skúsenosti.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u pediatrickej populácie je uvedené v tabuľke vyššie.

Metamizol Teva nie je určený deťom mladším ako 15 rokov vzhľadom na stále množstvo 500 mg metamizolu v jednej tablete. Pre malé deti sú k dispozícii iné liekové formy/sily lieku.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa užívajú celé a zapíjajú dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo, pyrazolóny alebo pyrazolidíny, napr. lieky obsahujúce metamizol, propyfenazón, fenazón alebo fenylbutazón. To sa týka aj pacientov, u ktorých sa napríklad vyvinuli závažné kožné reakcie po užívaní týchto liečiv (pozri časti 4.4 a 4.8),
- precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u pacientov so známym syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo so známou neznášanlivosťou analgetík typu urtikárie/angioedému, t.j. pacienti, ktorí reagujú bronchospazmom alebo iným typom anafylaktoidnej reakcie na salicyláty, paracetamol alebo iné nenarkotické analgetiká, ako je diklofenak, ibuprofén, indometacín alebo naproxén,
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi,
- poruchy funkcie kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo ochorenia hematopoetického systému,
- vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie),
- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6),
- deti mladšie ako 15 rokov.

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).

Metamizol Teva sa spája so zriedkavým no život ohrozujúcim rizikom šoku (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytli anafylaktoidné reakcie po metamizole, majú osobitné riziko výskytu podobných reakcií po iných nenarkotických analgetikách.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla anafylaktická reakcia alebo iná imunologicky sprostredkovaná reakcia (napr. agranulocytóza) po metamizole, majú tiež osobitné riziko výskytu podobných reakcií po iných pyrazolónoch a pyrazolidínoch.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla anafylaktická reakcia alebo iná imunologicky sprostredkovaná reakcia po iných pyrazolónoch, pyrazolidínoch alebo iných nenarkotických analgetikách, majú tiež osobitné riziko výskytu podobných reakcií po metamizole.

Trombocytopénia

Ak sa objavia prejavy trombocytopénie, ako je zvýšený sklon ku krvácaniu alebo petéchie na koži a slizniciach (pozri časť 4.8), užívanie metamizolu sa musí okamžite prerušiť a má sa skontrolovať krvný obraz (vrátane diferenciálneho krvného obrazu). S ukončením liečby sa nesmie čakať, kým sú dostupné výsledky laboratórnych testov.

Pancytopénia

Ak sa vyskytne pancytopénia, podávanie metamizolu sa musí okamžite ukončiť a musí sa kontrolovať krvný obraz, kým sa nedostane opäť do normálu (pozri časť 4.8). Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali pomoc lekára, ak počas liečby spozorujú prejavy alebo príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. zhoršenie celkového stavu, infekcia, pretrvávajúca horúčka, hematómy, krvácanie, bledá koža).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Pri výbere cesty podania je potrebné vziať do úvahy, že parenterálne podanie metamizolu je spojené s vyšším rizikom anafylaktických a anafylaktoidných reakcií.

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

- syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo s neznášanlivosťou analgetík typu urtikárie/angioedému (pozri časť 4.3),
- bronchiálnou astmou, najmä u pacientov so súbežnou rinosínusitídou a nazálnymi polypmi,
- chronickou urtikáriou,

- intoleranciou farbív (napr. tartrazínu) alebo konzervačných látok (napr. benzoátov),
- intoleranciou alkoholu. Takýto pacienti reagujú dokonca na minimálne množstvá alkoholických nápojov príznakmi, ako je kýchanie, slzenie očí a silné začervenanie. Takáto intolerancia alkoholu môže poukazovať na v minulosti nediagnostikovaný syndróm astmy navodenej analgetikami (pozri časť 4.3).

Anafylaktický šok sa môže vyskytnúť predovšetkým u citlivých pacientov. U pacientov s astmou alebo atopiou je preto pri užívaní lieku potrebná osobitná opatrnosť.

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 a očakávaného prínosu. Ak sa v takýchto prípadoch podáva metamizol, pacienti majú byť starostlivo sledovaní lekárom a má byť dostupné vybavenie pre urgentné stavy.

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 (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).

Hypotenzné reakcie

Metamizol môže vyvolať hypotenzné reakcie (pozri tiež časť 4.8). Tieto reakcie môžu závisieť od dávky. Sú viac pravdepodobné pri parenterálnom podaní ako pri enterálnom podaní.

Riziko týchto reakcií tiež zvyšuje:

- príliš rýchle intravenózne podanie injekcie,
- u pacientov s predchádzajúcou hypotenziou, hypovolémiou alebo dehydratáciou, s nestabilným obehom krvi alebo s počiatočným zlyhaním obehu (napr. u pacientov s infarktom myokardu alebo polytraumou),
- u pacientov s vysokou horúčkou.

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

U pacientov, u ktorých sa musí zabrániť poklesu krvného tlaku, napr. u pacientov so závažným koronárnym ochorením srdca alebo významnou cerebrálnou stenózou sa môže metamizol podať len ak sú hemodynamické parametre starostlivo monitorované.

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.

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Interakcia s laboratórnymi testami

Počas liečby metamizolom boli hlásené interakcie s laboratórnymi testami, pri ktorých sa používa Trinderova reakcia alebo reakcie podobné Trinderovej reakcii (napr. testy na stanovenie hladiny kreatinínu, triglyceridov, HDL cholesterolu a kyseliny močovej v sére).

Pomocná látka so známym účinkom

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 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.

Súbežné podávanie metamizolu a chlórpromazínu môže viesť k závažnej hypotermii.

Užívanie metamizolu počas liečby metotrexátom môže zvýšiť hemotoxicitu metotrexátu, obzvlášť u starších pacientov. Preto je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.

Metamizol môže pri súbežnom užívaní znížiť aktivitu nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej proti krvným doštičkám. Metamizol sa má preto užívať u pacientov dostávajúcich nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotekciu s opatrnosťou.

O liečivách z triedy pyrazolónov je známe, že potenciálne môžu spôsobiť interakcie s perorálnymi antikoagulanciami, kaptoprilom, lítiom, metotrexátom a triamterénom a ovplyvňujú účinnosť antihypertenzív a diuretík. Nie je známe, v akom rozsahu metamizol tiež vedie k takýmto interakciám.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití metamizolu u tehotných žien.

Z publikovaných údajov tehotných žien, ktoré počas prvého trimestra boli vystavené expozícii metamizolu (n = 568) sa nezistil žiaden dôkaz o jeho teratogénnych alebo embryotoxických účinkoch. V ojedinelých prípadoch, ak neexistuje iná možnosť liečby, je liečba jednorazovými dávkami metamizolu počas prvého a druhého trimestra prijateľná. Vo všeobecnosti sa však užívanie metamizolu počas prvého a druhého trimestra neodporúča. Užívanie počas tretieho trimestra je spojené s fetotoxicitou (poškodenie funkcie obličiek a uzavretie *ductus arteriosus*), a preto je užívanie počas tretieho trimestra tehotenstva kontraindikované (pozri časť 4.3). V prípade neúmyselného užívania

metamizolu počas tretieho trimestra musí byť ultrazvukom a echokardiografiou kontrolovaná plodová voda a *ductus arteriosus*. Hoci je metamizol len slabým inhibítorom prostaglandínov, nemožno vylúčiť možnosť perinatálnych komplikácií v dôsledku zníženej agregácie krvných doštičiek u matky a dieťaťa.

Metamizol prechádza placentou.

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

Dojčenie

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

4.7 Ovpłyvnenie 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 pozitívmi alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce kategórie sú použité na hodnotenie frekvencie vedľajších 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 (z dostupných údajov).

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky metamizolu sú odvodené od reakcií z precitlivenosti. Najvýznamnejšie sú šok a agranulocytóza. Tieto reakcie sa vyskytujú zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, no sú život ohrozujúce a môžu sa vyskytnúť aj vtedy, ak pri predchádzajúcom podávaní metamizolu nenastali komplikácie.

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 (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému

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

* Takéto reakcie sa vyskytujú prevažne pri parenterálnom podaní metamizolu a môžu byť závažné a život ohrozujúce, v niektorých prípadoch dokonca fatálne. Môžu sa vyskytnúť aj napriek tomu, že podanie metamizolu v minulosti nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie.

Takéto reakcie na lieky sa môžu vyskytnúť počas podávania injekcie, 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 komplikácií (napr. nauzea, dyspepsia, vracanie). Takéto mierne reakcie sa môžu zhoršiť do formy závažnej generalizovanej urtikárie, 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.

Pri prvých prejavoch šoku, ako je studený pot, závrat, točenie hlavy, zmena farby kože, pocit bolesti okolo srdca, sa majú zahájiť nevyhnutné mimoriadne opatrenia.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: Kounisov syndróm (alergický akútny koronárny syndróm)

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzné reakcie počas podávania alebo po podávaní, ktoré môžu byť sprostredkované farmakologicky a nesprevádzajú ich ďalšie príznaky anafylaktickej alebo anafylaktoidnej reakcie. Tieto reakcie môžu viesť ku kritickému poklesu krvného tlaku.

V závislosti od dávky sa môže kritický pokles krvného tlaku vyskytnúť aj v prípade hyperpyrexie bez ďalších prejavov 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 hladiny pečeňových enzýmov v krvi (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: fixný liekový exantém

Zriedkavé: iné exantémy (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 nekrózy (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, ktoré sa môže veľmi zriedkavo rozvinúť do proteinúrie, oligúrie, anúrie alebo akútneho zlyhania obličiek, akútna intersticiálna nefritída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Bolo hlásené červené sfarbenie moču. Môže to byť spôsobené nízkou koncentráciou neškodného metabolitu kyseliny rubazónovej.

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 veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie kyseliny rubazónovej zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Terapeutické opatrenia

Špecifické antidotum metamizolu nie je známe. Ak došlo k požitiu metamizolu len nedávno, možno sa pokúsiť o opatrenia znižujúce absorpciu do organizmu (napr. podanie aktívneho uhlia). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) možno odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

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

Liečba závažných reakcií z precitlivenosti (šoku)

Liečba metamizolom sa má prerušiť, ak sa objavia prvé prejavy precitlivenosti (napr. kožné reakcie ako je žihľavka a nával tepla, nepokoj, bolesť hlavy, potenie, nevoľnosť). Má sa zabezpečiť prístup do žily. Okrem bežných núdzových opatrení, ako je Trendelenburgova poloha, udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest, podávanie kyslíka, môže byť potrebné podať sympatomimetiká, objemové expandéry alebo glukokortikoidy.

Majú sa iniciovať mimoriadne opatrenia v súlade s platnými postupmi.

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 štúdií ukazujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) pravdepodobne majú centrálny a periférny spôsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Klinickú účinnosť vykazuje najmä MAA, no 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 farmakologicky neaktívne.

Treba poznamenať, že všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku. Klinický význam tohto fenoménu nie je známy. Pri krátkodobej liečbe nie je akumulácia metabolitov významná.

Metamizol prechádza placentovou 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 metamizolu po intravenóznom podaní je približne 14 minút. Približne 96 % rádioaktívne označenej dávky sa po intravenóznom podaní nachádza v moči a asi 6 % v stolici. Po jednorazovej perorálnej dávke bolo identifikovaných 85 % metabolitov vylúčených močom. Z toho

bolo $3\% \pm 1\%$ 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 ± 2 ml/min, pre AA 38 ± 13 ml/min, pre AAA 61 ± 8 ml/min a pre FAA 49 ± 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.

Staršie osoby

Pri liečbe starších pacientov sa zvyšuje AUC dvoj- až trojnásobne. Po jednorazovej perorálnej dávke sa zvýšil plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene približne trojnásobne, 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 od pacientov s poruchou funkcie obličiek poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA). 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 sodnej soli 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 Ehrlichove vnútorné telieska.

Psy dostávali sodnú soľ metamizolu v dávkach 30-600 mg/kg telesnej hmotnosti počas obdobia 6 mesiacov. Od 300 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovali 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 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 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

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

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. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC//Alu/papier-blistre zabezpečené proti otvoreniu deťmi.
PVC//Alu blistre bez zabezpečenia proti otvoreniu deťmi.

Balenia obsahujúce 10, 20 alebo 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0057/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. marca 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025