

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Algominol 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metamizolum natrium monohydricum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bílé až téměř bílé oválné, bikonvexní, potahované tablety na jedné straně s půlicí rýhou. Rozměry tablet jsou přibližně 15 × 9 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Akutní silná posttraumatická nebo pooperační bolest
- Koliky
- Nádorová bolest
- Jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována
- Vysoká horečka, která neodpovídá na jinou léčbu

Přípravek Algominol je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi pacienta na léčbu přípravkem Algominol. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

Dospělí a dospívající ve věku 15 let a starší (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg metamizolu až 4× denně v intervalu 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4000 mg.

Zřetelný účinek lze očekávat 30 až 60 minut po perorálním podání přípravku.

Následující tabulka uvádí doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na tělesné hmotnosti nebo věku.

Tělesná hmotnost		Jednorázová dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	počet tablet	mg	počet tablet	mg

> 53	≥ 15 let	1–2	500–1000	8	4000
------	----------	-----	----------	---	------

### *Pediatrická populace*

Přípravek Algominal se nedoporučuje podávat dětem mladším než 15 let z důvodu fixního množství 500 mg metamizolu obsaženého v jedné tabletě. K dispozici jsou jiné lékové formy a síly, které mohou být vhodně dávkovány pro mladší děti.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu*

U starších pacientů, oslabených pacientů a pacientů se sníženou clearance kreatininu je třeba podávat nižší dávky, neboť vylučování metabolitů metamizolu může být prodlouženo.

#### *Porucha funkce jater a ledvin*

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je rychlost eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovanému podávání vysokých dávek. Při krátkodobé léčbě není třeba snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým podáváním metamizolu pacientům s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

### Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění. V případě dlouhodobější léčby přípravkem Algominal je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz, včetně diferenciálního krevního obrazu.

### Způsob podání

Perorální podání.

Metamizol je k dispozici v různých lékových formách. Volba způsobu podání závisí na požadovaném terapeutickém účinku a stavu pacienta. V mnoha případech je k dosažení uspokojivého účinku dostatečné perorální podání. Je-li vyžadován rychlý nástup účinku nebo je-li perorální nebo rektální podání kontraindikováno, doporučuje se aplikace metamizolu intravenózní nebo intramuskulární injekcí. Jasný účinek lze očekávat 30 až 60 minut po perorálním podání a přibližně 30 minut po parenterálním podání. Při volbě způsobu podání je třeba vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí.

Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. jedna sklenice vody).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny. Týká se také pacientů, u kterých se po podání těchto látek objevila např. agranulocytóza nebo závažné kožní reakce (viz body 4.4 a 4.8).
- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Syndrom analgetického astmatu nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce (např. urtikarií, rinitidou, angioedémem) na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen.
- Porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo porucha hematopoézy.
- Vrozený deficit glukoso-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko ataky porfyrie). Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Algominal obsahuje pyrazolonový derivát metamizol a je spojován se vzácným, avšak život ohrožujícím rizikem šoku a agranulocytózy (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktoidní reakce po podání metamizolu, je riziko vzniku podobných reakcí na jiná, nenarkotická analgetika obzvlášť vysoké.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce (např. agranulocytóza) na metamizol, je riziko vzniku podobných reakcí na jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny obzvlášť vysoké.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce na jiné pyrazolony, pyrazolidiny nebo nenarkotická analgetika, je také vysoké riziko vzniku podobných reakcí na metamizol.

#### Agranulocytóza

Jakmile se objeví neutropenie ( $< 1500$  neutrofilů/mm<sup>3</sup>) musí být léčba okamžitě přerušena a je nezbytné neprodleně sledovat celkový krevní obraz až do návratu k normálním hodnotám.

Pacienti musí být informováni, aby ihned přerušili léčbu a vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se jakékoliv z následujících známek a příznaků: nečekané zhoršení celkového stavu (jako je horečka, zimnice, bolest v krku, potíže s polykáním), přetrvávající nebo znovu se vracející horečka a bolestivé slizniční změny, zejména v oblasti úst, nosu a krku nebo v oblasti genitálií a konečníku. Podávání přípravku Algominál musí být okamžitě přerušeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být ukončena ještě před tím, než budou k dispozici výsledky laboratorních testů (viz bod 4.8).

#### Trombocytopenie

Pokud se vyskytnou příznaky trombocytopenie, jako je zvýšená tendence ke krvácení a petechie na kůži a sliznicích (viz bod 4.8), musí být podávání metamizolu okamžitě ukončeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být ukončena ještě před tím, než budou k dispozici výsledky laboratorních testů.

#### Pancytopenie

Pokud se objeví pancytopenie, léčba musí být ihned přerušena a celkový krevní obraz musí být kontrolován, dokud se nevrátí k normálu (viz bod 4.8). Všechny pacienty je třeba upozornit, že musí neprodleně vyhledat lékaře, když během léčby zpozorují výskyt známek a příznaků krevní dyskrázie (např. malátnost, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

#### Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Při volbě způsobu podání má být bráno v úvahu, že parenterální podání přípravku Algominál je spojeno s vyšším rizikem vzniku anafylaktických a anafylaktoidních reakcí.

U pacientů s následujícími onemocněními je riziko vzniku potenciálně závažných anafylaktoidních reakcí na metamizol výrazně zvýšené:

- Syndrom astmatu indukovaného analgetiky, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedému (viz bod 4.3)
- Bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinusitidou a nosními polypy
- Chronická urtikarie
- Intolerance některých barviv (např. tartrazinu) nebo konzervačních látek (např. benzoátů)
- Intolerance alkoholu. Tito pacienti reagují i na minimální množství alkoholického nápoje příznaky jako kýchání, slzení a výrazné zarudnutí obličeje (flush). Taková alkoholová intolerance může ukazovat na dříve nediagnostikovaný syndrom astmatu indukovaného analgetiky (viz bod 4.3).

Anafylaktický šok se může vyskytnout hlavně u citlivých pacientů. Proto je nutná opatrnost u pacientů s astmatem nebo atopií.

Před podáním přípravku Algominál je třeba odebrat podrobnou anamnézu. U pacientů se zvláštním rizikem anafylaktoidních reakcí má být přípravek Algominál podáván pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby (viz bod 4.3). Jestliže se i za těchto okolností přípravek

Algominal podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí život ohrožujícího stavu.

#### Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální.

Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech a kožní reakce u nich mají být pečlivě sledovány.

Pokud se objeví známky a symptomy naznačující tyto reakce, má být metamizol okamžitě vysazen, a jeho podávání nemá být již znovu zahájeno (viz bod 4.3).

#### Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci.

Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce.

Metamizol nemá být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

#### Izolované hypotenzní reakce

Přípravek Algominal může vyvolat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce. Pravděpodobnější výskyt je u parenterálního než u enterálního podání metamizolu.

Riziko těchto reakcí je také zvýšené:

- Jestliže se intravenózní injekce podává příliš rychle (viz bod 4.2)
- U pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolemií nebo dehydratací, pacientů s nestabilním oběhem nebo počínajícím oběhovým selháním (např. pacienti s infarktem myokardu nebo s polytraumatem)
- U pacientů s vysokou horečkou

Z tohoto důvodu je u těchto pacientů třeba pečlivě stanovit diagnózu a je třeba je pečlivě monitorovat. Ke snížení rizika vzniku hypotenzních reakcí může být nutné zavést preventivní opatření (např. stabilizaci oběhu).

Přípravek Algominal smí být podáván pouze tehdy, když jsou pečlivě monitorovány hemodynamické parametry. U pacientů, u nichž nesmí dojít za žádných okolností k poklesu krevního tlaku, což jsou pacienti se závažnou ischemickou chorobou srdeční nebo významnou cerebrovaskulární stenózou.

Přípravek Algominal má být pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik a po zavedení vhodných preventivních opatření (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,635 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Souběžné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací těchto léků s možným snížením klinické účinnosti. Při souběžném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léku.

Souběžné podání přípravku Algominál a chlopromazinu může vést k těžké hypotermii.

Přidáním metamizolu k methotrexátu se může zvýšit hematotoxicita methotrexátu, a to především u starších pacientů. Je zapotřebí vyvarovat se podávání této kombinace.

Při souběžném podávání metamizolu může být snížena účinnost kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů jsou známy svou schopností interagovat s perorálními antikoagulanty, kaptoprilem, lithiem a triamterenem a ovlivňovat účinnost antihypertenziv a diuretik. Nebylo stanoveno, do jaké míry tyto interakce způsobuje také metamizol.

#### Interference s laboratorními testy

Během léčby metamizolem byla hlášena interference s laboratorními testy, které používají Trinderovu, případně ji podobnou reakci (např. při určení sérové koncentrace kreatininu, triacylglycerolů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů u těhotných žen vystavených metamizolu během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednorázové dávky metamizolu podané během prvního a druhého trimestru mohly být akceptovány, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Použití během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (porucha funkce ledvin a uzávěr ductus arteriosus), a proto je používání metamizolu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě neúmyslného užití metamizolu během třetího trimestru mají být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány ultrazvukem a echokardiografií.

Metamizol prochází placentární bariérou.

U zvířat vyvolal metamizol reprodukční toxicitu, ale ne teratogenitu (viz bod 5.3).

#### Kojení

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve značném množství a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky odstříkávaly a likvidovaly mateřské mléko 48 hodin po podání dávky.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

V doporučeném rozmezí dávek nejsou známy případy ovlivnění schopnosti koncentrace nebo schopnosti reagovat. Jako preventivní opatření, zejména při podávání vyšších dávek, je třeba vzít v úvahu možnost ovlivnění, a tudíž pacienti v takovém případě nemají řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, ani provádět jiné rizikové činnosti. Toto platí zejména při kombinaci s alkoholem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Níže uvedené frekvence byly stanoveny podle následující konvence:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému <sup>1</sup>		Leukopenie.	Agranulocytóza včetně fatálních případů nebo trombocytopenie.	Aplastická anémie, pancytopenie, včetně fatálních případů.
Poruchy imunitního systému <sup>3</sup>		Anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce <sup>2</sup> .	Syndrom astmatu indukovaného analgetiky. U pacientů se syndromem astmatu indukovaného analgetiky se intolerance obvykle projevuje ve formě astmatických záchvatů.	Anafylaktický šok <sup>2</sup> .
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom.
Cévní poruchy	Hypotenzní reakce během podávání. Mohou být farmakologického původu a nejsou doprovázeny dalšími známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Takové reakce mohou vést k výraznému poklesu krevního tlaku. Rychlé intravenózní podání zvyšuje riziko hypotenzní reakce.			
Gastrointestinální poruchy				Byly hlášeny případy gastrointestinálního krvácení.
Poruchy jater a žlučových cest				Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky,

				zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Fixní lékový exantém.	Vyrážka (makulo-papulózní exantém).	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN).	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). *5
Poruchy ledvin a močových cest			Akutní zhoršení renálních funkcí ledvin (velmi vzácně se může objevit proteinurie, oligurie, anurie nebo akutní selhání ledvin), akutní intersticiální nefritida.	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Bylo hlášeno červené zbarvení moči. Toto může být způsobeno neškodným metabolitem metamizolu kyselinou rubazonovou, která se vyskytuje v nízkých koncentracích.

<sup>1</sup> Tyto účinky se mohou také objevit také v případech, kdy se při předchozím podání metamizolu žádné komplikace neobjevily.

Existují některé důkazy, že riziko vzniku agranulocytózy se zvyšuje, pokud je přípravek Algominol podáván déle než jeden týden.

Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli v průběhu léčby. Je charakterizována vysokou horečkou, zimnicí, bolestí v krku, potíženími s polykáním stejně jako zánětem v oblasti úst, nosu, krku nebo v oblasti genitálií a konečníku. U pacientů užívajících antibiotika však mohou být tyto příznaky minimální. Lymfatické uzliny nebo slezina jsou zvětšeny málo nebo vůbec. Rychlost sedimentace erytrocytů je výrazně zvýšena, počet granulocytů je výrazně snížen nebo chybí úplně. Hodnoty hemoglobinu, erytrocytů a trombocytů jsou obvykle, ale ne vždy, v normě (viz bod 4.4).

Pro uzdravení je nutné ihned léčbu ukončit. Z tohoto důvodu se důrazně doporučuje, aby byl přípravek Algominol okamžitě vysazen, aniž by se čekalo na výsledky laboratorních vyšetření, pokud se objeví neočekávané zhoršení celkového stavu, přetrvává nebo se znovu objeví horečka, nebo pokud se objeví bolestivé změny na sliznici (hlavně v oblasti úst, nosu a krku).

Typické známky trombocytopenie zahrnují zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži a sliznicích.

Objeví-li se pancytopenie, léčba musí být okamžitě přerušena a kompletní krevní obraz kontrolován, dokud se nevrátí k normálu (viz bod 4.4).

<sup>2</sup> Tyto reakce se mohou objevit převážně během parenterálního podání metamizolu a mohou být závažné a život ohrožující, v některých případech dokonce fatální. Mohou se objevit i v případech, že metamizol byl dříve snášen bez komplikací.

<sup>3</sup> Takovéto reakce se mohou objevit během podání injekční formy metamizolu, ihned po podání nebo také několik hodin po podání přípravku; ve většině případů se ale objevují do jedné hodiny po podání. Mírnější reakce obvykle mají podobu kožních nebo slizničních reakcí (např. svědění, pocit pálení,

zarudnutí, kopřivka, otok), dyspnoe a vzácněji gastrointestinálních obtíží (např. nauzea, dyspepsie, zvracení). Tyto mírné reakce se mohou stát závažnějšími při generalizovaném výsevu kopřivky, těžkém angioedému (včetně edému laryngu), těžkém bronchospasmu, srdeční arytmii, snížení krevního tlaku (někdy také s předchozím zvýšením krevního tlaku) a oběhovém šoku. Z těchto důvodů, pokud se objeví kožní reakce, přípravek Algominál musí být ihned vysazen.

<sup>4</sup> V závislosti na dávce může dojít ke kritickému poklesu krevního tlaku i v případě hyperpyrexie bez dalších příznaků hypersenzitivity.

<sup>5</sup> V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10,

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Po akutním předávkování byly hlášeny reakce jako nauzea, zvracení, bolest břicha, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. ve formě intersticiální nefritidy), vzácněji příznaky centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku, někdy progredující do šoku a tachykardie.

Po velmi vysokých dávkách může exkrece kyseliny rubazonové způsobit červené zbarvení moči.

### Léčba

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Bezprostředně po požití metamizolu je možné se pokusit omezit další systémovou absorpci léčivé látky opatřeními primární detoxikace (např. výplachem žaludku) nebo opatřeními navrženými k omezení absorpce (např. aktivní uhlí). Hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou.

Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat obecnou a specifickou intenzivní léčbu a monitorování.

### Okamžitá opatření v případě závažné hypersenzitivní reakce (šoku)

Metamizol musí být vysazen při prvních známkách hypersenzitivity (např. kožní reakce jako je kopřivka a zarudnutí, neklid, bolest hlavy, pocení, nauzea). Je třeba zajistit venózní přístup. Kromě běžných pohotovostních opatření jako je Trendelenburgova pozice, udržení průchodnosti dýchacích cest a podání kyslíku, může být zapotřebí podání sympatomimetik, glukokortikoidů a zajištění normovolemie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony, ATC kód: N02BB02.

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a spasmolytickým účinkem. Mechanismus jeho účinku není plně objasněn. Dle výsledků některých studií má jak metamizol, tak i jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) centrální i periferní mechanismus účinku.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a biotransformace

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a někdy je vyšší po perorálním než po parenterálním podání. Souběžný příjem jídla nemá na kinetiku metamizolu žádný vliv.

Hlavní metabolit metamizolu, MAA, je dále metabolizován v játrech oxidací a demethylací následovanou acetylací.

Klinická účinnost závisí převážně na MAA, ale do jisté míry se na ní podílí také metabolit 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou zřejmě farmakologicky neaktivní.

Je třeba poznamenat, že farmakokinetika všech metabolitů je nelineární. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Kumulace metabolitů při krátkodobé léčbě je nevýznamná.

### Distribuce

Metamizol prochází placentární bariérou. Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka.

Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

### Eliminace

Po intravenózním podání je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut. Zhruba 96 % radioaktivně značené dávky se po intravenózním podání vyloučí močí a asi 6 % stolicí. Bylo zjištěno, že po jednorázové perorální dávce se 85 % metabolitů vylučuje močí. Z toho je podíl MAA  $3 \pm 1$  %, AA  $6 \pm 3$  %, AAA  $26 \pm 8$  % a FAA  $23 \pm 4$  %. Hodnota renální clearance po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla  $5 \pm 2$  ml/min pro MAA,  $38 \pm 13$  ml/min pro AA,  $61 \pm 8$  ml/min pro AAA a  $49 \pm 5$  ml/min pro FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly  $2,7 \pm 0,5$  hod. pro MAA;  $3,7 \pm 1,3$  hod. pro AA;  $9,5 \pm 1,5$  hod. pro AAA a  $11,2 \pm 1,5$  hod. pro FAA.

### Starší osoby a osoby s poruchou funkce jater

Při léčbě starších pacientů se AUC zvýšila 2 až 3násobně. Po jednorázovém perorálním podání se poločas MAA a FAA u pacientů s cirhózou jater 3násobně prodloužil, zatímco poločas AA a AAA se na stejný rozsah nezvýšil. U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

### Pediatrická populace

Děti vykazují rychlejší eliminaci metabolitů než dospělí.

### Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin naznačují sníženou rychlost vylučování některých metabolitů (AAA a FAA). U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

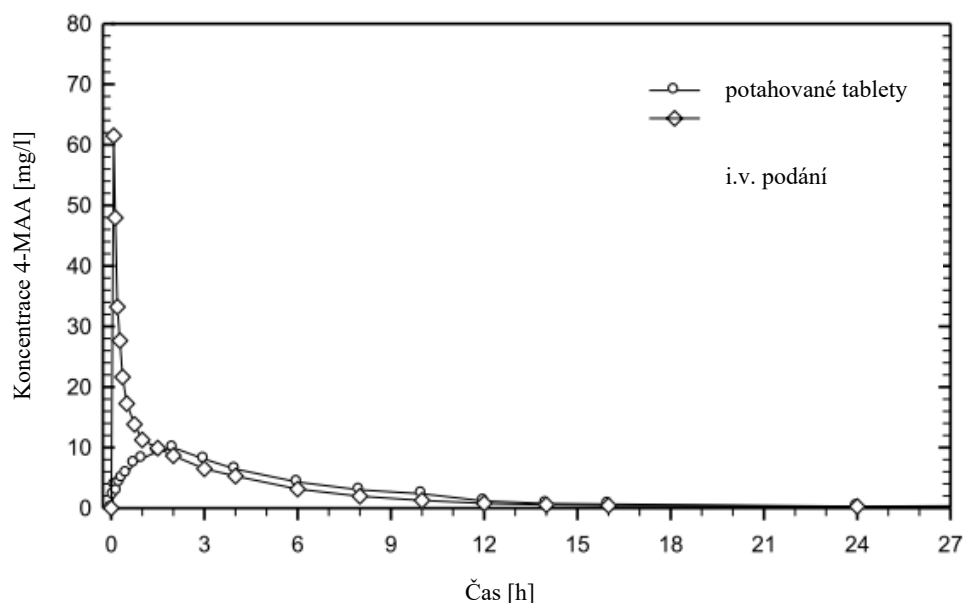
### Biologická dostupnost

Výsledky 4-MAA ze studie biologické dostupnosti provedené v roce 1987 u 12 subjektů s potahovanými tabletami ve srovnání s referenčním přípravkem (intravenózní podání po dobu 2 minut) byly následující:

	Potahované tablety (1 g)	Intravenózní podání (1 g)
Maximální plasmatická koncentrace ( $C_{\max}$ ) [mg/l]	$17,3 \pm 7,54$	$56,5 \pm 12,2$
Čas do dosažení maximální plasmatické koncentrace ( $t_{\max}$ ) [h]	$1,42 \pm 0,54$	konec injekce
Plocha pod křivkou koncentrace-čas (AUC) [ $\text{mg} \times \text{h/l}$ ] (hodnoty uvedené jako průměr a standardní odchylka)	$80,9 \pm 34,1$	$71,2 \pm 13,7$

Absolutní biologická dostupnost metamizolu ve formě potahované tablety měřená AUC pro plazmatické koncentrace 4-MAA je 93 %.

Průměrné plazmatické hladiny ve srovnání s referenčním přípravkem v diagramu koncentrace-čas:



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie subchronické a chronické toxicity byly provedeny u různých zvířecích druhů. Potkanům byla perorálně podávána dávka 100–900 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při podávání nejvyšší dávky (900 mg/kg tělesné hmotnosti) bylo po 13 týdnech pozorováno zvýšení počtu retikulocytů a Heinzových tělísek.

Psům byl metamizol podáván v dávkách 30–600 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při dávkách vyšších než 300 mg/kg tělesné hmotnosti byly pozorovány na dávce závislá hemolytická anémie a poruchy funkce jater a ledvin.

Studie mutagenity *in vitro* a *in vivo* poskytly rozporuplné výsledky.

Dlouhodobé studie u potkanů neprokázaly žádný tumorogenní potenciál. Ve 2 ze 3 dlouhodobých studií u myši bylo při vysokých dávkách pozorováno zvýšení incidence hepatocelulárního adenomu.

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při denních dávkách 100 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla dávka pro matku ještě netoxická. U potkanů se embryoletální účinky vyskytly při dávkách toxických pro matku. Denní dávky vyšší než 100 mg/kg tělesné hmotnosti vedly u potkanů k prodloužení gestace a k porodním komplikacím se zvýšenou mortalitou samic i mláďat.

Studie fertility prokázaly u rodičovské generace mírně snížené procento zabřeznutí při denních dávkách nad 250 mg/kg tělesné hmotnosti. Fertilita F1 generace nebyla ovlivněna.

Metabolity metamizolu se vylučují do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje o jejich účincích na kojenče.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza  
Hypromelosa 2910  
Magnesium-stearát

### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 2910  
Makrogol 8000  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (PVC bílý tvarovaný film/papír/Al těsnící folie): 10, 20, 30, 50, 60 nebo 100 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

07/336/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 3. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 6. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).