

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Teva 500 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá kulatá plochá tableta na jedné straně s půlicí rýhou.

Průměr přibližně 12,5 mm. Tloušťka přibližně 4 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Metamizol Teva je indikován u dospívajících od 15 let a dospělých k léčbě:

- akutní silné posttraumatické nebo pooperační bolesti
- bolestivých kolik
- nádorové bolesti
- jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována
- vysoké horečky, která neodpovídá na jinou léčbu

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi pacienta na léčbu přípravkem Metamizol Teva. Je nutné zvolit nejnižší účinnou analgetickou nebo antipyretickou dávku.

Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg metamizolu až 4x 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 / Věk		Jednorázová dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	Počet tablet	mg	Počet tablet	mg
> 53	> 15 let	1-2	500 - 1 000	8	4 000

### Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

### 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 rychlost vylučování je při poruchách funkce ledvin nebo jater snížena, je třeba vyvarovat se opakovaného podávání vysokých dávek. Snížení dávky není nutné, pokud je přípravek užíván pouze krátkodobě.

Dosud nejsou dostatečné zkušenosti s dlouhodobým podáváním metamizolu pacientům s těžkou poruchou funkce jater a ledvin.

### *Pediatrická populace*

Dávkování pro pediatrickou populaci je uvedeno v tabulce výše.

Přípravek Metamizol Teva 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.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. jedna sklenice vody).

## **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku, pyrazolony nebo pyrazolidiny, např. léčivé přípravky obsahující metamizol, propyfenazon, fenazon nebo fenylbutazon. Týká se také pacientů, u kterých se po podání těchto látek objevily např. závažné kožní reakce (viz body 4.4 a 4.8)
- hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je např. diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolany nebo pyrazolidiny
- porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo onemocnění krvetvorného systému

- vrozený defekt glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (riziko hemolýzy)
- akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko porfyrické ataky)
- třetí trimestr gravidity (viz bod 4.6)
- děti do 15 let.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### **Agranulocytóza**

Léčba metamizolem může způsobit agranulocytózu, která může být fatální (viz bod 4.8). Může se objevit i poté, kdy předchozí používání metamizolu bylo bez komplikací.

Metamizolem indukovaná agranulocytóza je idiosynkratický nežádoucí účinek. Není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby, dokonce i krátce po jejím ukončení.

Pacienti musí být poučeni, aby přerušili léčbu a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví jakékoli příznaky naznačující agranulocytózu (např. horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé změny sliznic, zejména v ústech, nose a krku nebo v oblasti genitálií nebo konečníku).

Pokud je metamizol užíván při horečce, některé příznaky vznikající agranulocytózy mohou zůstat nepovšimnuty. Podobně mohou být příznaky maskovány také u pacientů léčených antibiotiky.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující agranulocytózu, je třeba okamžitě provést kompletní krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu) a během čekání na výsledky musí být léčba ukončena. Pokud se agranulocytóza potvrdí, léčba nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

Přípravek Metamizol Teva je spojován se vzácným, avšak život ohrožujícím rizikem šoku (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se vyskytnou anafylaktoidní reakce na metamizol jsou vystaveni obzvláštnímu riziku podobných reakcí na jiná nenarkotická analgetika

Pacienti, u kterých se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiná imunologicky zprostředkovaná reakce (např. agranulocytóza) na metamizol, jsou rovněž vystaveni obzvláštnímu riziku výskytu podobných reakcí na jiné pyrazolony a pyrazolidiny.

Pacienti, u kterých se vyskytne anafylaktická nebo jiná imunologicky zprostředkovaná reakce na jiné pyrazolony, pyrazolidiny nebo jiná nenarkotická analgetika, jsou rovněž vystaveni obzvláštnímu riziku výskytu podobných reakcí na metamizol.

##### Trombocytopenie

Pokud se objeví známky trombocytopenie, jako je zvýšený sklon ke krvácení nebo petechie na kůži a sliznicích (viz bod 4.8), musí být užívání metamizolu okamžitě přerušeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). V léčbě se nesmí pokračovat, dokud nebudou k dispozici výsledky laboratorních testů.

##### Pancytopenie

Pokud se objeví známky pancytopenie, musí být metamizol ihned vysazen a krevní obraz je třeba monitorovat až do doby, než se opět normalizuje (viz bod 4.8). Všechny pacienty je třeba upozornit, že musí neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, pokud během léčby zpozorují výskyt známek a příznaků krevní

dyskrazie (např. celkové zhoršení zdravotního stavu, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

#### Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Při volbě cesty podání je třeba vzít v úvahu, že parenterální podání metamizolu je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických a anafylaktoidních reakcí.

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

- syndrom analgetického astmatu, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém (viz bod 4.3)
- bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinuitidou a nosními polypy
- chronická urtikarie
- intolerance některých barviv (např. tartrazin) nebo konzervačních látek (např. benzoátů)
- intolerance alkoholu. Tito pacienti reagují i na minimální množství alkoholického nápoje příznaky jako kýchání, slzení očí a výrazné zrudnutí obličeje (nával horka). Taková alkoholová intolerance může ukazovat na dříve nediagnostikovaný syndrom analgetického astmatu (viz bod 4.3).

Anafylaktický šok se může objevit především u citlivých pacientů. Zvláštní péči je proto třeba věnovat pacientům s astmatem nebo atopií.

Pacientům má být před podáním metamizolu řádně odebrána anamnéza. U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí má být metamizol použit pouze po pečlivém zvážení potenciálních rizik oproti očekávanému přínosu. Pokud je v takových případech podán metamizol, pacient musí být pečlivě monitorován a musí být k dispozici resuscitační vybavení.

#### Závažné kožní reakce

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

Pacient musí být upozorněn na symptomy těchto kožních reakcí a tyto reakce u něj musí být pečlivě sledovány.

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

#### Hypotenzní reakce

Metamizol může vyvolat hypotenzní reakce (viz také bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce. To je pravděpodobnější při parenterálním než při enterálním podání.

Riziko těchto reakcí se také zvyšuje:

- u příliš rychlé intravenózní injekce
- 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.

U těchto pacientů je 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).

Metamizol smí být podáván pouze tehdy, když jsou u pacientů, u nichž nesmí dojít k poklesu tlaku krve (např. pacienti s těžkým koronárním onemocněním nebo relevantní cerebrovaskulární stenózou), pečlivě monitorovány hemodynamické parametry.

#### 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 posouzeni jaterní funkce.

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

#### Porucha funkce ledvin a jater

Metamizol má být pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika a pouze tehdy, když jsou zahájena příslušná preventivní opatření (viz bod 4.2).

#### Interference s laboratorními testy

U pacientů užívajících metamizol byla hlášena interference s výsledky laboratorních testů, které používají Trinderovu, případně jí podobnou reakci (např. při vyšetřování sérových hladin kreatininu, triglyceridů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

#### Pomocné látky

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,64 % 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.

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

Souběžné podání metamizolu a chlorpromazinu může mít za následek těžkou hypotermii.

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

Antiagregační účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové může být snížen při současném podávání

metamizolu. Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál působit interakce s perorálními antikoagulancii, kaptoprilem, lithiem, methotrexátem a triamterenem a ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. Není známo, jak dalece k těmto interakcím metamizol přispívá.

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

##### *Těhotenství*

K dispozici jsou pouze omezené údaje o podávání metamizolu těhotným ženám.

Na základě zveřejněných údajů o užívání metamizolu u těhotných žen během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednorázové podání metamizolu během prvního a druhého trimestru mohlo být přijatelné, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Užívání během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (zhoršení funkce ledvin a konstrikci duktus arteriosus), a proto je použití metamizolu kontraindikováno během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3). V případě neúmyslného užití metamizolu během třetího trimestru má být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány pomocí ultrazvuku a echokardiografie. Ačkoliv je metamizol pouze slabým inhibitorem prostaglandinů, nelze vyloučit případné perinatální komplikace způsobené sníženou agregací trombocytů u matky a dítěte.

Metamizol prostupuje placentou.

U zvířat metamizol vyvolal reprodukční toxicitu, avšak bez teratogenity (viz bod 5.3).

##### *Kojení*

Produkty látkové přeměny metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve velkém množství a riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Zvláště je třeba se vyhnout opakovanému užití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko nejméně 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**

Při posuzování frekvence nežádoucích účinků jsou použity následující kategorie: 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).

Hlavní nežádoucí účinky metamizolu souvisejí s hypersenzitivními reakcemi. Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou šok a agranulocytóza. Tyto účinky se vyskytují velmi vzácně, ale jsou život ohrožující a mohou se objevit také v případě, kdy při předchozím podání metamizolu k žádným komplikacím nedošlo.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Vzácné:* leukopenie

*Velmi vzácné:* agranulocytóza včetně případů s fatálním koncem nebo trombocytopenie

*Není známo:* aplastická anemie, pancytopenie, včetně případů s fatálním koncem

Tyto účinky se mohou také objevit také v případě, kdy se při předchozím podání metamizolu žádné komplikace neobjevily (viz bod 4.4).

#### Poruchy imunitního systému

*Vzácné:* anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce

*Velmi vzácné:* analgetiky indukovaný astmatický syndrom

U pacientů se syndromem analgetického astmatu se nesnášenlivost obvykle projevuje formou astmatických záchvatů.

*Není známo:* anafylaktický šok\*

\*Tyto reakce se mohou vyskytnout hlavně během parenterální aplikace metamizolu a mohou být závažné a život ohrožující, v některých případech dokonce fatální. Mohou také nastat, i pokud byl metamizol dříve snášen bez komplikací.

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 mají podobu kožních nebo slizničních reakcí (např. svědění, pocit pálení, zarudnutí, kopřivka, otok), dyspnoe a vzácněji gastrointestinální obtíže (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. U pacientů se syndromem analgetického astmatu mají hypersenzitivní reakce typicky formu astmatických záchvatů.

Při prvních známkách šoku, jako je např. studený pot, závrať, točení hlavy, změny barvy kůže, diskomfort v oblasti srdce, je třeba zahájit nezbytná urgentní opatření.

#### Srdeční poruchy

*Není známo:* Kounisův syndrom

#### Cévní poruchy

*Méně časté:* hypotenzní reakce během podání nebo po podání přípravku. Tyto poruchy mohou být farmakologického původu a nemusejí být doprovázeny žádnými dalšími známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Taková reakce jen vzácně vede k výraznému poklesu krevního tlaku.

V závislosti na dávce může dojít ke kritickému poklesu krevního tlaku i v případě hyperpyrexie bez dalších příznaků přecitlivělosti.

#### Gastrointestinální poruchy

*Není známo:* byly hlášeny případy gastrointestinálního krvácení.

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Není známo:* Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Méně časté:* fixní lékový exantém

*Vzácné:* jiný exantém (vyrážka)

*Velmi vzácné:* Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)

*Není známo:* poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

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

Poruchy ledvin a močových cest

*Velmi vzácné:* akutní zhoršení renálních funkcí, které může velmi vzácně progredovat do proteinurie, anurie nebo oligurie nebo akutního renálního selhání, akutní intersticiální nefritidy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bylo hlášeno červené zbarvení moči. To může být přičítáno neškodnému metabolitu metamizolu, kyselině rubazonové, která je přítomna v nízké koncentraci.

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 byla pozorována nauzea, zvracení, bolest břicha, porucha funkce ledvin/akutní renální selhání (např. s klinickým obrazem intersticiální nefritidy) a vzácněji příznaky poruchy centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, konvulze) a pokles krevního tlaku, někdy doprovázený šokem a tachykardií.

Po předávkování velmi vysokými dávkami může vylučování kyseliny rubazonové způsobit červené zbarvení moči.

Terapeutická opatření

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Krátce po požití metamizolu lze zahájit opatření ke snížení jeho absorpce do organismu (např. podání aktivního uhlí). Hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou. Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat intenzivní resuscitační léčbu a monitorování.

Léčba závažných hypersenzitivních reakcí (šok)

Metamizol má být vysazen, pokud se objeví první známky přecitlivělosti (např. kožní reakce, jako je



kopřívka a návaly horka, neklid, bolest hlavy, záchvaty pocení, nauzea). Zajistěte žilní vstup. Kromě běžných nouzových opatření, jako je Trendelenburgova poloha, udržování průchodnosti dýchacích cest a aplikace kyslíku, může být nutné podání sympatomimetik, objemových expandérů nebo glukokortikoidů. Je třeba zahájit urgentní léčbu dle platných postupů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: 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-metylaminoantipyrin) centrální i periferní mechanismus účinku.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Klinická účinnost závisí převážně na MAA, v určitém rozsahu se však podílí i metabolit 4- aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC pro AA představují přibližně 25 % hodnoty AUC pro MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a N-formylaminoantipyrin (FAA) se jeví farmakologicky neaktivními.

Je třeba uvést, že farmakokinetiky všech metabolitů jsou nelineární. Klinický význam tohoto fenoménu není známý. Při krátkodobé léčbě není kumulace metabolitů významná.

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.

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

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.

#### 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.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Subchronická/chronická toxicita

Studie subchronické a chronické toxicity byly provedeny u různých živočišných 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 Ehrlichových 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 byla pozorována na dávce závislá hemolytická anemie a poruchy funkce jater a ledvin.

#### Mutagenní a kancerogenní potenciál

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.

#### Reprodukční toxicita

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 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.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Makrogol 6000  
Krospovidon (typ A)  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

5 let

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al // papírové dětské bezpečnostní blistry.

PVC/Al blistry nezabezpečené proti dětem.

Velikost balení: 10, 20 nebo 50 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

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

07/575/17-C

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

Datum první registrace: 27. 2. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2023

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 3. 2025