

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ANALGIN inj  
500 mg/ml + 2 mg/ml + 0,02 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 500 mg metamizolu, sodnej soli, monohydrátu, 2 mg pitofenóniumchloridu, 0,02 mg fempiveríniumbromidu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 32,7 mg sodíka (1,423 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až slabožltý roztok, prakticky bez častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ANALGIN inj je indikovaný u dospelých pacientov na liečbu kolikovitých bolestí žlčových a močových ciest, tenezmov močového mechúra, bolestivých spazmov žalúdka a čriev, spastickej dysmenorey a na tlmenie spastických bolestí pred inštrumentálnym vyšetrením a po ňom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti odpovede na ANALGIN inj. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť.

##### *Dospelí*

Dospelým sa podáva jednorazová dávka až 2 ml injekčného roztoku (zodpovedá 1 000 mg metamizolu).

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
> 53	≥ 18 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).

### 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 pečene a obličiek*

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*

Účinnosť a bezpečnosť v pediatrickej populácii nebola stanovená.

### Spôsob podávania

Injekčný roztok sa má pred podaním zohriať na telesnú teplotu.

Injekcia sa má podávať **pomaly intravenózne** (1 – 1,5 ml za minútu) ležiacemu pacientovi alebo **intramuskulárne**. Pri intravenóznom podaní nastupuje účinok do 2 – 20 minút, pri intramuskulárnom podaní po 20 – 30 minútach.

Rýchle intravenózne podanie spôsobuje prudký pokles tlaku, až šokový stav.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá, pyrazolónové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Leukopénia
- Tretí trimester tehotenstva
- Akútna intermitentná porfýria
- Hypertrofia prostaty
- Glaukóm
- Ťažká srdcová insuficiencia, čerstvý infarkt myokardu, tachykardia
- Mechanické stenózy tráviaceho traktu, megakolón

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Vznikom astmatického záchvatu alebo anafylaktického šoku sú ohrození pacienti, ktorí majú v anamnéze astmu provokovanú nesteroidnými antiflogistikami, chronickú urtikáriu alebo rinitídu. Uvedeným nežiaducim reakciám je možné predísť dôkladnou liekovou anamnézou.

Vzhľadom na obsah derivátu pyrazolónu existuje riziko poruchy krvotvorby, najmä po opakovanom, dlhšie trvajúcom podávaní lieku. Predisponovaní sú najmä pacienti s primárnymi poruchami krvotvorby a pacienti liečení cytostatikami. Postihnutá je najmä tvorba leukocytov a trombocytov. Počas liečby ANALGINOM inj je preto potrebné monitorovať klinicky, aj laboratórnymi vyšetreniami možnosť vzniku tejto nežiaducej reakcie.

Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať pacientom s nízkym krvným tlakom, cirkulačnou nestabilitou a zlyhávajúcou cirkuláciou pri infarkte myokardu, pri polytraume a rozvíjajúcom sa šoku.

### 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 eozinofiliou 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, metamizol sa má okamžite vysadiť a nesmie sa nikdy znovu začať podávať (pozri časť 4.3).

#### Liekmi indukované poškodenie pečene

U pacientov liečených metamizolom boli hlásené prípady akútnej hepatitídy, prevažne hepatocelulárneho charakteru s nástupom za niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby. Symptómy zahŕňali zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov v sére spolu so žltackou, alebo bez žltacky, často v kontexte s ďalšími hypersenzitívnymi reakciami (napr. kožná vyrážka, krvná dyskrázia, horúčka a eozinofília) alebo doprevádzané prejavy autoimunitnej hepatitídy. Väčšina pacientov sa po prerušení liečby metamizolom zotavila; v ojedinelých prípadoch však bola hlásená progresia vedúca až k akútnemu zlyhaniu pečene vyžadujúca transplantáciu.

Mechanizmus poškodenia pečene vyvolaného metamizolom nie je úplne objasnený, avšak dostupné údaje naznačujú alergicko-imunitný mechanizmus.

Pacienti majú byť poučení, aby v prípade, že sa u nich objavia symptómy naznačujúce poškodenie pečene, kontaktovali svojho lekára. U týchto pacientov má byť liečba metamizolom prerušená a majú byť vyšetrené funkcie pečene.

Metamizol sa nesmie znova podať pacientom s epizódou poškodenia pečene počas liečby metamizolom, u ktorých nebola určená iná príčina poškodenia pečene.

#### Obsah sodíka

ANALGIN inj obsahuje 32,7 mg sodíku v jednom ml injekčného roztoku, čo zodpovedá 1,63 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nevhodné je súbežné podávanie **antikoagulancií, perorálnych antidiabetík, sulfónamidov a látok, ktoré spôsobujú krvné dyskrázie.**

Farmakokinetická indukcia metabolizujúcich enzýmov:

Metamizol môže indukovať metabolizujúce enzýmy vrátane CYP2B6 a CYP3A4.

Súčasné podávanie metamizolu s bupropiónom, efavirenzom, metadónom, valproátom, cyklosporínom, takrolimom alebo sertralínom môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií týchto liekov s možným znížením klinickej účinnosti. Pri súčasnom podávaní metamizolu sa preto odporúča opatrnosť; v prípade potreby má byť sledovaná klinická odpoveď a/alebo hladiny lieku.

Počas liečby ANALGINOM inj sa neodporúča konzumácia **alkoholických nápojov**, pretože sa potencujú ich tlmivé účinky.

ANALGIN inj sa nesmie podávať v jednej injekcii s **indigokarmínom**.

### **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 žiaden dôkaz teratogénnych alebo embryotoxických účinkov. Vo vybraných prípadoch môžu byť jednorazové dávky metamizolu počas prvého a druhého trimestra prípustné, ak neexistujú žiadne ďalšie možnosti liečby. Avšak, vo všeobecnosti sa použitie metamizolu počas prvého a druhého trimestra neodporúča. Použitie počas tretieho trimestra je spojené s fetotoxicitou (porucha

funkcie obličiek a predčasné uzavretie *ductus arteriosus*) a preto je použitie metamizolu počas tretieho trimestra tehotenstva kontraindikované (pozri časť 4.3). V prípade neúmyselného použitia metamizolu počas tretieho trimestra má byť plodová tekutina a *ductus arteriosus* kontrolovaný ultrazvukom a echokardiografiou.

Metamizol prechádza placentárnou bariérou.

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

#### Dojčenie

Produkty rozkladu metamizolu prechádzajú do materského mlieka vo veľkom množstve a riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Zvlášť je potrebné zabrániť opakovanému použitiu metamizolu počas dojčenia. V prípade jednorazového podania metamizolu sa odporúča matkám, aby zbierali materské mlieko 48 hodín po podaní dávky a zlikvidovali ho.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

ANALGIN inj môže nepriaznivo ovplyvniť pozornosť, koordináciu pohybov a rýchle rozhodovanie pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby metamizolom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

##### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

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

K závažným nežiaducim reakciám po podaní ANALGINU inj patrí šok. K príznakom začínajúceho šoku patrí studený pot, závrat, nauzea, zmena farby kože a plytké dýchanie. Pridružuje sa zvieravý pocit v prekordiu, rýchly pulz, chladné končatiny a prudký pokles krvného tlaku. Ihneď po objavení sa prvých príznakov je potrebné podávanie lieku prerušiť a začať intenzívnu protišokovú liečbu.

Iným závažným nežiaducim účinkom sú krvné dyskrázie (agranulocytóza, leukopénia, trombocytopenia a hemolytická anémia). Agranulocytóza je spojená s horúčkou, bolestivými afekciami slizníc úst, hrdla, nosa, ako aj v oblasti konečníka a genitálií. Granulocyty sú výrazne redukované alebo úplne chýbajú. Trombocytopenia po metamizole je príčinou zvýšenej krvácanosti. Ohrození sú pacienti s poruchami krvotvorby.

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

Po rýchlom podaní môže najmä u pacientov s vysokou horúčkou dôjsť k prudkému poklesu krvného tlaku. Riziko je vyššie u hypotonikov a pacientov s nestabilnou cirkuláciou.

Alergia na metamizol sa môže manifestovať kožnými alebo slizničnými erupciami, zriedkavo sa vyskytne anafylaktická reakcia.

Metamizol môže u senzitívnych pacientov vyprovokovať astmatický záchvat.

Anticholinérgná zložka v ANALGINU inj (fenpiverín) môže spôsobiť sucho v ústach, poruchy akomodácie, zápchu, sťažené močenie, zrýchlenie srdcovej frekvencie.

Môže sa objaviť liekmi indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy, žltacky, zvýšených hodnôt pečeneových enzýmov (pozri bod 4.4.).

## 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

V experimentálnych podmienkach patrí k prejavom akútnej toxicity tachypnoe, útlm dýchania a analgézia. U zvierat ovplyvnených letálnou dávkou vznikajú pred smrťou kŕče.

Vzhľadom na terapeutickú šírku je predávkovanie zriedkavé. Akútna otrava metamizolom má miernejší priebeh ako u ostatných pyrazolónov.

Pri otrave sa objavujú: závraty, pocity stiesnenosti, epileptiformné stavy, obrna dýchania a obehový kolaps, zastreté vedomie, somnolencia až kóma. V ľahkých prípadoch dochádza k začervenaniu tváre, suchosti slizníc, tachykardii, mydriáze, retencii moču, motorickému nepokoju, zvýšenej teplote až k stavu vyčerpania a spavosti. Otravu sprevádzajú poruchy srdcového rytmu a kontraktility.

#### Liečba

Pri liečbe predávkovania sa používa symptomatický postup na udržanie vitálnych funkcií. Je potrebné zabezpečiť dostatočnú ventiláciu. Lieky s obsahom teofylínu a analeptiká sú kontraindikované. Pri cirkulačnom kolapse je potrebné doplniť objem krvi, činnosť srdca je možné podporiť infúziou dopamínu. Kŕče sa potláčajú intravenózne podaným diazepamom. Metamizol je eliminovateľný hemodialýzou a hemoperfúziou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy, syntetické anticholinergiká v kombinácii s analgetikami

ATC kód: A03DA02

#### Mechanizmus účinku

##### a. Metamizol

Presný mechanizmus a miesto jeho pôsobenia nie sú do detailov objasnené. Predpokladá sa, že pôsobí kombinovaným centrálnym a periférnym účinkom. Centrálna pôsobenie sa vysvetľuje inhibíciou syntézy prostaglandínov, sekrécie histamínu a sérotonínu zo žírnych buniek talamu. Periférny účinok sa vysvetľuje inhibíciou syntézy prostaglandínov, ktoré senzitivizujú nociceptory na pôsobenie algogénnych mediátorov. Metamizol má navyše aj priamy blokujúci vplyv na zápalovú hyperalgiu.

##### b. Pitofenón

Látka podobná papaverínu, ktorá priamym účinkom na bunky hladkého svalstva pôsobí spazmolyticky.

##### c. Fenpiverín

Parasympatikolytikum, ktoré uvoľňuje spazmy hladkého svalstva anticholinergným účinkom na parasympatické zakončenie a slabým ganglioplegickým účinkom, ktorý pôsobí na nervové impulzy v synapsách vegetatívneho nervstva.

V ANALGINE inj sa kombinujú analgetické a spazmolytické účinky metamizolu so spazmolytickými účinkami pitofenónu a fempiverínu. Výsledkom je spazmoanalgetický účinok.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### a. Metamizol

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa dá nezmenený metamizol detegovať v plazme len krátky čas. Hydrolýzou sa rýchlo mení na 4-metylaminoantipyrín (4-MAA). Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť 85 %, po rektálnom podaní 54 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne za 1,2 – 2 hodiny. Na plazmatické bielkoviny sa viaže asi 60 % metamizolu a jeho metabolitov. Distribučný objem je asi 1,15 l/kg. Po pomalom intravenóznom podaní účinok nastupuje po 8 minútach, niekedy aj počas podávania injekcie. Účinok trvá väčšinou dlhšie ako 5 hodín.

#### Biotransformácia

V pečeni sa biotransformáciou 4-MAA mení na 4-formylaminoantipyrín a 4-aminoantipyrín (4-AA), ktorý sa ďalej metabolizuje na 4-acetylaminoantipyrín. Analgeticky účinný je 4-MAA a 4-AA. Polčas 4-AA je u rýchlych metabolizátorov 3,8 hodiny, u pomalých metabolizátorov 5,5 hodín.

#### Eliminácia

Maximum metamizolu sa vylúči močom počas prvých 24 hodín. Do 7 dní po intravenóznom podaní sa vylúči 96 % podaného liečiva. Na plazmatické bielkoviny sa viaže asi 58 % hlavného metabolitu 4-MAA.

#### *Starší ľudia*

U geriatrických zdravých dobrovoľníkov (73 – 90 ročných) bol výrazne predĺžený polčas a znížený celkový klírens 4-MAA.

#### *Gravidita a dojčenie*

V treťom trimestri gravidity sa znižuje exkrécia a predlžuje sa polčas metamizolu. Príčinou je redukovaná kapacita biotransformácie.

Koncentrácia v materskom mlieku koreluje s plazmatickými hladinami metabolitov. 48 hodín po jednorazovom podaní sa v mlieku nenachádzajú žiadne metabolity.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s chronickou renálnou insuficienciou je predĺžený polčas 4-MAA, jeho celkový a renálny klírens.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s cirhózou, steatózou a chronickou hepatitídou majú redukovanú exkréciu metabolitov a predĺženú elimináciu metamizolu.

V dôsledku vylučovania neúčinného metabolitu metamizolu, kyseliny rubazónovej, sa farbí moč do červena.

### b. Pitofenón a fempiverín

Experimentálne údaje o farmakokinetických vlastnostiach pitofenónu a fempiverínu nie sú v dostupnej literatúre uvedené.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú údaje.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

ANALGIN inj je inkompatibilný s indigokarmínom, preto sa nesmie miešať v jednej injekčnej striekačke.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulka z hnedého skla s etiketou, plastová vanička na uloženie ampuliek.

Obsah balenia: 5 sklenených ampuliek po 5 ml.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom.**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BB Pharma a.s.

Durychova 101/66

142 00 Praha 4 - Lhotka

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

73/0760/92-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. december 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. júna 2004

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022