

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml (20 kvapiek) obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

1 kvapka obsahuje 25 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Metamizol Stada 500 mg/ml obsahuje 1,5 mmol (alebo 33,4 mg) sodíka v ml (20 kvapiek).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky.

Číry, žltý roztok s malinovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky je indikovaný vo všetkých vekových skupinách pri

- akútnej silnej bolesti po traume alebo chirurgickom výkone
- bolestivej kolike
- nádorovej bolesti
- inej akútnej alebo chronickej silnej bolesti, ak sú iné terapeutické opatrenia kontraindikované
- vysokej horúčky, ktorá nereaguje na iné zákroky

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku.

Deťom a dospievajúcim vo veku do 14 rokov môže byť podaných 8 – 16 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka. V prípade horúčky je dávka 10 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti obvykle postačujúca pre deti. Dospelí a dospievajúci vo veku od 15 rokov (> 53 kg) môžu užívať až 1 000 mg metamizolu ako jednorazovú dávku. V závislosti od maximálnej dennej dávky, jednorazová dávka môže byť užitá až 4-krát denne v intervaloch 6 – 8 hodín.

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

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	kvapky	mg	kvapky	mg
< 9	< 12 mesiacov	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 rokov	3-10	75-250	12-40	300-1 000
16-23	4-6 rokov	5-15	125-375	20-60	500-1 500
24-30	7-9 rokov	8-20	200-500	32-80	800-2 000
31-45	10-12 rokov	10-30	250-750	40-120	1 000-3 000
46-53	13-14 rokov	15-35	375-875	60-140	1 500-3 500
> 53	≥ 15 rokov	20-40	500-1 000	80-160	2 000-4 000

Dĺžka používania

Dĺžka liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia.

Pri dlhodobej liečbe Metamizolom Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky je potrebná pravidelná kontrola krvného obrazu vrátane diferenciálneho krvného obrazu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti, pacienti so zlým celkovým stavom a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu

U starších pacientov, pacientov so zlým celkovým stavom a u 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.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kvapky sa majú užívať s trochou vody.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo, pyrazolóny alebo pyrazolidíny, napr. lieky obsahujúce sodnú soľ metamizolu, propyfenazón, fenazón alebo fenylobutazón (toto sa týka aj pacientov, u ktorých sa napríklad vyvinula agranulocytóza po používaní týchto liečiv) alebo 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
- poruchy funkcie kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo s ochorením krvotvorného systému
- vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy
- akútna hepatálna porfýria
- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky obsahuje pyrazolónový derivát sodnú soľ metamizolu a spája sa so zriedkavým no život ohrozujúcim rizikovým šokom a agranulocytózou (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytli anafylaktoidné reakcie po Metamizole Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky, 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 Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky, majú osobitné riziko výskytu podobných reakcií po iných pyrazolónoch a pyrazolidínoch.

Agranulocytóza

Ak sa vyskytnú známky agranulocytózy alebo trombocytopénie, podávanie Metamizolu Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa musí okamžite prerušiť. Liečba sa musí vysadiť ešte pred tým, ako sú dostupné výsledky laboratórných vyšetrení.

Pancytopenia

Ak sa vyskytne pancytopenia, podávanie Metamizolu Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa musí okamžite prerušiť 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 znaky alebo symptómy (napr. zhoršenie celkového stavu, infekcia, pretrvávajúca horúčka, hematómy, krvácanie, bledosť kože) naznačujúce krvnú dyskráziu.

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Riziko vzniku možných závažných anafylaktoidných reakcií po Metamizole Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa výrazne zvyšuje u pacientov s/so:

- syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo s neznášanlivosťou analgetík typu urtikárie/angioedému
- bronchiálnou astmou, najmä u pacientov so súbežnou rinosinuitídou 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 so symptómami, ako je kýchanie, zaslzené oči a silné sčervenenie. Takáto intolerancia alkoholu môže poukazovať na v minulosti nediagnostikovaný syndróm astmy navodenej analgetikami.

Pred podaním Metamizolu Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa má vykonať podrobný rozhovor s pacientom. U pacientov so zvýšeným rizikom anafylaktoidných reakcií sa má Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky použiť len po starostlivom zvážení potenciálnych rizík voči očakávanému prínosu. Ak sa v takýchto prípadoch podáva Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky, 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, metamizol sa má okamžite vysadiť a nesmie sa nikdy znovu začať podávať (pozri časť 4.3).

Hypotenzné reakcie

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky môže spôsobiť hypotenzné reakcie (pozri

tiež časť 4.8). Tieto reakcie môžu závisieť od dávky. Riziko takýchto reakcií je zvýšené aj:

- u pacientov s predchádzajúcou hypotenziou, s 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 monitorovaní. Na zníženie rizika hypotenzných reakcií môžu byť potrebné preventívne opatrenia (napr. stabilizácia obehového systému).

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa môže podať len ak sú hemodynamické parametre starostlivo monitorované u pacientov, u ktorých sa musí zabrániť poklesu krvného tlaku, napr. u pacientov so závažným koronárnym ochorením srdca alebo významnou cerebrovaskulárnou stenózou.

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 žltackou 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.

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa má použiť len po starostlivom zohľadnení daného pomeru prínosov voči rizikám a len po vykonaní primeraných opatrení u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.2).

Tento liek obsahuje 33,4 mg sodíka na ml (20 kvapiek), čo zodpovedá 1,7 % 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 sodnej soli metamizolu a chlórpromazínu môže viesť k závažnej hypotermii.

O liečivách z triedy pyrazolónu je známe, že potenciálne spôsobujú interakcie s perorálnymi antikoagulantami, kaptoprilom, lítiom, metotrexátom a triamterénom a ovplyvňujú účinnosť antihypertenzív a diuretík. Nie je stanovené do akej miery sodná soľ metamizolu ovplyvňuje tieto interakcie.

Sodná soľ metamizolu môže pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa musí táto kombinácia používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej kvôli kardioprotekcii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné sú len obmedzené údaje o použití metamizolu u gravidných žien.

Na základe publikovaných údajov o gravidných ženách vystavených metamizolu počas prvého trimestra (n=568) nebol zistený žiadny dôkaz teratogénnych alebo embryotoxických účinkov. Vo vybraných prípadoch môžu byť jednorazové dávky metamizolu počas prvého a druhého trimestra prípustné, ak neexistujú žiadne ďalšie možnosti liečby. Avšak, vo všeobecnosti sa použitie metamizolu počas prvého a druhého trimestra neodporúča. Použitie počas tretieho trimestra je spojené s fetotoxicitou (porucha funkcie obličiek a konstriktia 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

Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V rozsahu odporúčaných dávok nie je známe zníženie schopnosti koncentrácie ani reakčnej schopnosti. Keďže sa sodná soľ metamizolu považuje za centrálné pôsobiace liečivo, predávkovanie môže mať za následok nežiaduce reakcie na centrálny nervový systém, má sa zväziť pravdepodobnosť poškodenia funkcie, minimálne pri vyšších dávkach, a je potrebné sa vyhnúť obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel a iným nebezpečným činnostiam. Platí to najmä pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky sodnej soli metamizolu sú odvodené od reakcií z precitlivenosti. Najvýznamnejší je šok a agranulocytóza. Tieto reakcie sa vyskytujú zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, no sú život ohrozujúce a môžu sa vyskytnúť aj ak sa sodná soľ metamizolu podávala už predtým bez komplikácií.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia
Veľmi zriedkavé: agranulocytóza alebo trombocytopénia
Neznáme: pancytopénia vrátane prípadov so smrteľným následkom

Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť dokonca aj ak pri predchádzajúcom podávaní sodnej soli metamizolu

nenastali komplikácie.

Riziko agranulocytózy sa zvyšuje, ak sa sodná soľ metamizolu podáva dlhšie než jeden týždeň. Agranulocytóza je spravidla charakterizovaná zápalovými zmenami na slizniciach (napr. v ústach, nose, hrdle, v oblasti genitálií a rekta), bolesťou hrdla, ťažkosťami s prehĺtaním, horúčkou a triaškou. Pacienti užívajúci antibiotiká však môžu mať tieto príznaky minimálne. Lymfatické uzliny alebo slezina sú len málo opuchnuté alebo nie sú opuchnuté vôbec. Sedimentácia červených krviniek (erythrocyte sedimentation rate, ESR) je výrazne zrýchlená, granulocyty sú významne znížené alebo úplne absentujú.

Vo všeobecnosti sú hodnoty hemoglobínu, erytrocytov a trombocytov v norme. Neočakávané zhoršenie celkového stavu môže poukazovať na agranulocytózu.

Na zotavenie je nevyhnutné okamžité ukončenie liečby. Preto, ak sa vyskytnú znaky agranulocytózy, sa striktne odporúča okamžité ukončenie liečby Metamizolom Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky, bez toho, aby sa čakalo na výsledky laboratórno-diagnostických vyšetrení.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie

Veľmi zriedkavé: závažné život ohrozujúce anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie

Takéto reakcie na lieky sa môžu vyskytnúť počas podávania injekcie, okamžite po podaní alebo sa môžu vyvinúť aj niekoľko hodín potom; 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, sčervenenie, žihľavka, opuch), dyspnoe a oveľa zriedkavejšie gastrointestinálnych komplikácií (napr. nauzea, dyspepsia, vracanie). Takéto mierne reakcie sa môžu zhoršiť do formy závažnej generalizovanej žihľavky, 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 znakoch šoku, ako je studený pot, závrat, točenie hlavy, zmena farby kože, pocit bolesti okolo srdca, sa majú iniciovať nevyhnutné mimoriadne opatrenia.

Poruchy ciev

Zriedkavé: hypotenzné reakcie počas podávania alebo po podávaní.

Tieto reakcie môžu byť sprostredkované farmakologicky a nemusia byť sprevádzané inými znakmi anafylaktoidnej alebo anafylaktickej reakcie. Takáto reakcia môže mať len zriedkavo za následok závažný pokles krvného tlaku. Rýchla intravenózna injekcia zvyšuje riziko takejto hypotenznej reakcie.

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

Zriedkavé: fixný liekový exantém alebo iný exantém (vyrážka), v ojedinelých prípadoch sa môže vyskytnúť Stevenson-Johnsonov syndróm alebo alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN).

Ak sa vyskytnú kožné reakcie, Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky sa musí okamžite vysadiť.

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

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: osobitne u pacientov s hypovolémiou alebo existujúcim ochorením obličiek a po predávkovaní sa môže vyskytnúť porucha funkcie obličiek s anúriou alebo oligúriou, proteinúriou a intersticiálnou nefritídou.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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).

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 symptómy centrálného nervového systému (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku, niekedy prechádzajúci do šoku a tachykardia.

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

Terapeutické opatrenia:

Špecifické antidotum sodnej soli metamizolu nie je známe. Ak došlo k požitiu sodnej soli 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 závažných reakcií z precitlivivosti (šoku):

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

Mechanizmus účinku

Sodná soľ metamizolu je derivát pyrazolónu s analgetickými, antipyretickými a mierne protizápalovými a spazmolytickými vlastnosťami. Má najsilnejší analgetický účinok zo všetkých pyrazolónových derivátov. Tak ako pri iných analgetikách, aj jeho mechanizmus účinku nie je detailne vysvetlený. Zahŕňa inhibíciu syntézy prostaglandínov (PGE₁ a PGE₂) a reverzibilnú inhibíciu agregácie trombocytov. Inhibuje cyklooxygenázu a ovplyvňuje účinok kyseliny arachidónovej. Súčasne sa prejavuje prítomnosť aj centrálnou pôsobiacej zložky. Útlm bolesti centrálnou sa predpokladá prostredníctvom aktivácie neurónov v systéme tlmiacom bolesť, ktorý sa tiež pripisuje analgeticky účinnej zložke.

Antipyretický účinok je sprostredkovaný centrálnou vplyvom na hypotalamické centrum regulujúce teplotu, ktorý je podporovaný zvýšenou stratou tepla periférne. Protizápalový účinok sodnej soli metamizolu vychádza z jeho anti-exudatívnych a vazokonstriktívnych vlastností, ktoré môžu byť následkom, minimálne čiastočným, inhibíciou syntézy endogénnych prostaglandínov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa sodná soľ metamizolu rýchlo a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Biotransformácia

Sodná soľ metamizolu sa rýchlo premieňa na 4-N-metylaminoantipyrín (MAA) prostredníctvom neenzýmovej hydrolýzy. Ďalšia metabolizácia je sprostredkovaná cez aktívny 4-aminoantipyrín (AA), ktorý sa premieňa na 4-acetylaminoantipyrín (AAA). Ďalšia metabolická dráha sprostredkováva neúplnú oxidáciu MAA za vzniku 4-formylaminoantipyrín (FAA). Iba 65-70 % podanej dávky sa vylučuje prostredníctvom týchto metabolitov.

Distribúcia

Maximálne plazmatické koncentrácie (súvisiace so všetkými metabolitmi) sú detekovateľné po približne 30–90 minútach. Po perorálnom podaní 1 g sodnej soli metamizolu je maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) MAA $10,5 \pm 2,8$ $\mu\text{g/ml}$; po rektálnom podaní 1 g sodnej soli metamizolu je zodpovedajúca hodnota $6,1 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$. Väzba na plazmové proteíny je 57,6 % (MAA), 47,9 % (AA), 17,8 % (FAA) a 14,2 % (AAA).

Eliminácia

Zdá sa, že farmakokinetická odpoveď metabolitov je závislá od dávky. Eliminácia je približne 90 % renálne pre hlavný metabolit AAA a 10 % žľouchou s polčasom eliminácie približne 10 hodín. U starších pacientov je polčas eliminácie MAA predĺžený z 2,6 hodiny (12 dobrovoľníkov, vo veku 21–30 rokov) na 4,5 hodiny (9 dobrovoľníkov, vo veku 73–90 rokov).

Po intramuskulárnej injekcii vykazujú metabolity sodnej soli metamizolu porovnateľnú odpoveď.

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 pozorovala hemolytická anémia závislá od dávky a funkčné zmeny obličiek a pečene.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

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

Dlhodobé výskumy na potkanoch neposkytli indikácie 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 indikácie 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 matku. Denné dávky vyššie než 100 mg/kg telesnej hmotnosti viedli u potkanov k predĺženej gestácii a pôrodným komplikáciám so zvýšenou mortalitou matiek a mláďat.

Testy fertility preukázali mierne znížený pomer 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

hydrogenfosforečnan sodný

dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
dihydrát sodnej soli sacharínu
sukralóza
malinová aróma (obsahuje prírodnú zmes živíc; zmes silíc; chuťové látky; 1,2-propylénglykol (E 1520); glyceryltriacetát (E 1518); maltol)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v chladničke alebo v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nádoba s kvapkadlom, ktorá sa skladá zo sklenenej fľašky jantárovej farby (sklo typu III), s na mieru prispôbeným kvapkacím aplikátorom z LDPE a uzavretá poistným skrutkovacím uzáverom bezpečným pre deti, ktorý sa skladá z HDPE/polypropylénu.

Nádoba s kvapkadlom obsahuje 10 ml, 20 ml, 50 ml alebo 100 ml perorálnych roztokových kvapiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0410/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022