

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

METAMISTAD tablety
500 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Každá tableta obsahuje 1,42 mmol (32,7 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až takmer biela okrúhla plochá tableta s deliacou ryhou na jednej strane.
Priemer: približne 12,5 mm. Hrúbka: približne 4 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

METAMISTAD tablety sú indikované deťom od 15 rokov, dospievajúcim a dospelým 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 METAMISTAD.

Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku.

Dospelí a dospievajúci vo veku 15 rokov alebo starší (> 53 kg) môžu užívať až 1 000 mg metamizolu ako jednorazovú dávku, ktorá sa môže užiť až 4-krát denne v intervaloch 6 – 8 hodín, čo zodpovedá maximálnej dennej dávke 4 000 mg.

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

V nasledovnej tabuľke sú uvedené odporúčané jednorazové dávky a maximálne denné dávky v závislosti od telesnej hmotnosti alebo veku:

Telesná hmotnosť/Vek		Jednorazová dávka		Maximálna denná dávka	
kg	vek	tablety	mg	tablety	mg
> 53	> 15 rokov	1-2	500-1 000	8	4 000

Dĺžka používania

Dĺžka liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia. Pri dlhodobej liečbe METAMISTADom 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.

Pediatrická populácia

METAMISTAD sa neodporúča podávať deťom mladším ako 15 rokov kvôli fixnému množstvu 500 mg metamizolu v jednej tablete. Sú dostupné iné liekové formy/sily, ktoré umožňujú podať menším deťom primerané dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo, pyrazolóny alebo pyrazolidíny, napr. lieky obsahujúce sodnú soľ metamizolu, propyfenazón, fenazón alebo fenybutazón (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, ibuprofen, indometacín alebo naproxen
- poruchy funkcie kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo s ochorením krvotvorného systému
- vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy)
- akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie)
- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- deti vo veku 15 rokov a menej.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

METAMISTAD obsahuje pyrazolónový derivát sodnú soľ metamizolu a spája sa so zriedkavým no život ohrozujúcim rizikom šoku a agranulocytózou (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytli anafylaktoidné reakcie po METAMISTADe, 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 METAMISTADe, majú osobitné riziko výskytu podobných reakcií po iných pyrazolónoch a pyrazolidínoch.

Agranulocytóza

Ak sa vyskytnú prejavy agranulocytózy alebo trombocytopénie, podávanie METAMISTADu sa musí okamžite prerušiť. Liečba sa musí vysadiť ešte pred tým, ako sú dostupné výsledky laboratórných vyšetrení.

Pancytopenia

Ak sa vyskytnú pancytopenia, podávanie METAMISTADu 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 prejavy alebo príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. zhoršenie celkového stavu, infekcia, pretrvávajúca horúčka, hematómy, krvácanie, bledosť kože).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

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

- syndrómom astmy navodenej analgetikami alebo s neznášanlivosťou analgetík typu urtikárie/angioedému (pozri časť 4.3)
- bronchiálnou astmou, najmä u pacientov so súbežnou rinosínusitídou a nazálnymi polypmi
- chronickou urtikáriou
- intoleranciou farbív (napr. tartrazínu) alebo konzervačných látok (napr. benzoátov)
- intoleranciou alkoholu. Takýto pacienti reagujú dokonca na minimálne množstvá alkoholických nápojov so symptómami, ako je kýchanie, zaslepené oči a silné začervenanie. Takáto intolerancia alkoholu môže poukazovať na v minulosti nediagnostikovaný syndróm astmy navodenej analgetikami (pozri časť 4.3).

Pred podaním METAMISTADu sa má vykonať podrobný rozhovor s pacientom. U pacientov so zvýšeným rizikom anafylaktoidných reakcií sa má METAMISTAD použiť len po starostlivom zvážení potenciálnych rizík voči očakávanému prínosu. Ak sa v takýchto prípadoch podáva METAMISTAD, 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 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).

Hypotenzné reakcie

METAMISTAD 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).

METAMISTAD 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 cerebrálnou 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 pečenej enzýmov v sére so žltáčkou alebo bez nej, často v súvislosti s inými hypersenzitívnymi liekovými reakciami (napr. kožná vyrážka, krvné dyskrázie, horúčka a eozinofília) alebo spojené s príznakmi autoimunitnej hepatitídy. Väčšina pacientov sa zotavila po ukončení liečby metamizolom; v ojedinelých prípadoch bola však hlásená progresia do akútneho zlyhania pečene vyžadujúca transplantáciu pečene.

Mechanizmus poškodenia pečene indukovaného metamizolom nie je úplne objasnený, ale údaje naznačujú imunoalergický mechanizmus.

Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene. U týchto pacientov sa má liečba metamizolom ukončiť a má sa vyšetriť funkcia pečene.

U pacientov s epizódou poškodenia pečene počas liečby metamizolom, u ktorých nebola stanovená iná príčina poškodenia pečene, sa liečba metamizolom nemá znova začínať.

METAMISTAD 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 32,7 mg sodíka na tabletu, čo zodpovedá 1,6% 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 pyrazolónov je známe, že potenciálne môžu spôsobiť interakcie s perorálnymi antikoagulanciami, 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 opatrnosťou 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 metamizolom 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 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 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známe žiadne ovplyvnenie sústredenosti a reakčnej schopnosti. Avšak pri vyššom dávkovaní treba pre istotu zobrať do úvahy možnosť takého ovplyvnenia a vyhnúť sa obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel alebo iným nebezpečným činnostiam. Platí to najmä po požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza alebo trombocytopénia

Neznáme: aplastická anémia, 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 sa spravidla prejavuje 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 prejavy agranulocytózy, striktno sa odporúča okamžité ukončenie liečby METAMISTADom bez toho, aby sa čakalo na výsledky laboratórno-diagnostických vyšetrení.

Ak sa objaví pancytopénia, podanie METAMISTADu sa musí okamžite prerušiť a musí sa

kontrolovať krvný obraz, až kým sa nedostane do normálu (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie

Veľmi zriedkavé: závažné a 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, začervenanie, 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 prejavoch 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 prejavmi 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

Menej časté: fixný liekový exantém

Zriedkavé: iný exantém (vyrážka)

Veľmi zriedkavé: môže sa objaviť Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN).

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

Ak sa vyskytnú kožné reakcie, METAMISTAD sa musí okamžite vysadiť.

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: osobitne u pacientov s hypovolémiou alebo existujúcim ochorením obličiek a po predávkovaní sa môže vyskytnúť poškodenie 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, poškodenie 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 rubazonovej 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-metylaminoantipyрін) možno odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

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

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

Metamizol je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými účinkami. Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Výsledky niektorých štúdií ukazujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyрін) môžu mať kombinovaný centrálny a periférny spôsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Klinickú účinnosť vykazuje najmä MAA, do istej miery aj metabolit 4-aminoantipyрін (AA). Hodnoty AUC pre AA tvoria asi 25 % AUC hodnôt MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyрін (AAA) a 4-N-formylaminoantipyрін (FAA) sú podľa všetkého farmakologicky inaktívne.

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

Metamizol prechádza placentovou bariérou. Metabolity metamizolu sa vylučujú do materského mlieka.

Väzba na plazmatické proteíny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Plazmatický polčas po intravenóznom podaní metamizolu je okolo 14 minút. Po intravenóznom podaní sa nájde približne 96 % rádioaktívne označenej dávky v moči a asi 6% v stolici. Po jednorazovej perorálnej dávke bolo identifikovaných 85 % metabolitov vylúčených v moči. Z toho tvorí 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA a 23 % ± 4% FAA. Renálny klírens po jednorazovej perorálnej dávke 1 g metamizolu bol pre MAA 5 ± 2 ml/min, pre AA 38 ± 13 ml/min,

pre AAA 61 ± 8 ml/min a pre FAA 49 ± 5 ml/min. Príslušné plazmatické polčasy boli $2,7 \pm 0,5$ hodiny pre MAA, $3,7 \pm 1,3$ hodiny pre AA, $9,5 \pm 1,5$ hodiny pre AAA a $11,2 \pm 1,5$ hodiny pre FAA.

Pri liečbe starších pacientov sa zvyšuje AUC na dvoj- až trojnásobok. Po jednorazovej perorálnej dávke vystúpil plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene približne na trojnásobok, zatiaľ čo plazmatické polčasy AA a AAA sa nezvýšili tak výrazne. U týchto pacientov sa má vyhnúť vysokým dávkam.

Dostupné údaje od pacientov s poruchou funkcie obličiek poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA). U týchto pacientov sa preto má vyhnúť vysokým dávkam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

Testy subchronickej a chronickej toxicity sa vykonali na rôznych druhoch zvierat. Potkany dostávali 100-900 mg sodnej soli metamizolu/kg telesnej hmotnosti *per os* počas obdobia 6 mesiacov. Pri najvyššej dávke (900 mg/kg telesnej hmotnosti) sa po 13 týždňoch pozorovalo zvýšenie retikulocytov a Ehrlichove vnútorné telieska.

Psy dostávali sodnú soľ metamizolu v dávkach 30-600 mg/kg telesnej hmotnosti počas obdobia 6 mesiacov. Od 300 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovali hemolytická anémia závislá od dávky a funkčné zmeny obličiek a pečene.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

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

Dlhodobé výskumy na potkanoch neposkytli náznaky tumorogénneho potenciálu. V 2 z 3 dlhodobých štúdií na myšiach sa pri vysokých dávkach pozorovala zvýšená incidencia hepatocelulárneho adenómu.

Reprodukčná toxicita

Testy embryotoxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne náznaky teratogénnych účinkov.

Embryoletálne účinky sa pozorovali na králikoch po dennej dávke 100 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá ešte nebola toxická pre matku. U potkanov sa embryoletálne účinky vyskytli pri dávkach toxických pre matky. Denné dávky vyššie 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 zníženú mieru gestácie v rodičovskej generácii pri dávke vyššej než 250 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Fertilita F1 generácie nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blistre

Balenia obsahujúce 6, 10, 20, 30, 50 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0458/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022