

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Novalgin 500 mg/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter injekčného roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu (metamizolum natriicum monohydricum).

Pomocná látka so známym účinkom: jeden ml injekčného roztoku obsahuje 32,7 mg sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok, prakticky bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná alebo pretrvávajúca bolesť alebo horúčka.

Parenterálne podanie sa indikuje len v tom prípade, ak perorálna aplikácia nepripadá do úvahy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Novalgin 500 mg/ml. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku. V mnohých prípadoch postačuje na dosiahnutie uspokojivej analgézie perorálne alebo rektálne podanie.

Ak sa vyžaduje rýchly nástup analgetického účinku alebo ak nemožno metamizol indikovať na perorálne alebo rektálne podanie, odporúča sa intravenózne alebo intramuskulárne podanie.

Pri výbere spôsobu podania treba vziať do úvahy, že parenterálne podanie je spojené s vyšším rizikom anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií.

Pediatrická populácia

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. Dospelým a dospievajúcim vo veku od 15 rokov (> 53 kg) môže byť podaných až 1 000 mg ako jednorazová dávka.

V závislosti od maximálnej dennej dávky, jednorazová dávka môže byť podaná až 4-krát denne v intervaloch 6 – 8 hodín.

Zreteľný účinok možno očakávať 30 minút po parenterálnom podaní.

Ak je účinok jednej dávky nedostatočný, alebo už odznel, možno dávku opakovať až do maximálnej dennej dávky podľa nižšie uvedenej tabuľky.

Indikácia jednotlivých dávok nad 1000 mg metamizolu parenterálne sa musí starostlivo zvážiť, keďže hypotenzné reakcie po injekcii závisia od dávky.

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
5 – 8	3 – 11 mesiacov	0,1 – 0,2	50 – 100	0,4 – 0,8	200 – 400
9 – 15	1 – 3 rokov	0,2 – 0,5	100 – 250	0,8 – 2,0	400 – 1 000
16 – 23	4 – 6 rokov	0,3 – 0,8	150 – 400	1,2 – 3,2	600 – 1 600
24 – 30	7 – 9 rokov	0,4 – 1,0	200 – 500	1,6 – 4,0	800 – 2 000
31 – 45	10 – 12 rokov	0,5 – 1,4	250 – 700	2,0 – 5,6	1 000 – 2 800
46 – 53	13 – 14 rokov	0,8 – 1,8	400 – 900	3,2 – 7,2	1 600 – 3 600
> 53	≥ 15 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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

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.

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.

Spôsob podávania

Novalgin 500mg/ml sa podáva intravenózne alebo intramuskulárne.

Lekár musí starostlivo dohliadnuť, aby pacienti pri parenterálnom podávaní ležali a aby bolo možné prestať aplikovať injekciu pri prvých príznakoch anafylaktoidnej alebo anafylaktickej reakcie (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky) a minimalizovať tak riziko ojedinelých hypotenzných reakcií.

Intravenózna injekcia sa musí podávať veľmi pomaly, rýchlosť nesmie presiahnuť 1 ml (500 mg metamizolu) za minútu, aby sa minimalizovalo riziko hypotenzných reakcií.

4.3 Kontraindikácie

Novalgín sa nesmie podávať pacientom:

- so známou precitlivosťou na metamizol alebo iné pyrazolóny (fenazón, propyfenazón) či pyrazolidíny (fenylbutazón, oxyfenbutazón), a tiež napríklad s anamnézou agranulocytózy alebo závažných kožných reakcií spôsobených niektorou z týchto látok (pozri časť 4.4 a 4.8) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- so zhoršenou funkciou kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo s ochorením krvotvorného systému,
- so známym bronchospazmom alebo inými anafylaktoidnými reakciami (napr. urtikária, rinitída, angioedém) na analgetiká ako sú salicyláty, paracetamol, diklofenak, ibuprofén, indometacín, naproxén,
- s akútnou intermitentnou hepatálnou porfýriou (riziko vyvolania záchvatu porfýrie),
- s vrodeným deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- gravidným pacientkam, metamizol sa nesmie užívať počas tretieho trimestra (pozri časť 4.6).

Novalgín sa nesmie podať parenterálne pacientom s hypotenziou alebo s nestabilným obehom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Agranulocytóza vyvolaná metamizolom je príhoda imunoalergického pôvodu trvajúca najmenej jeden týždeň. Tieto reakcie sú veľmi zriedkavé, môžu byť závažné a život ohrozujúce a môžu byť fatálne. Nie sú závislé od dávky a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Každému pacientovi musí byť odporúčané ukončenie liečby a okamžite sa poradiť s lekárom, ak sa prejaví u neho niektorý z týchto znakov alebo príznakov, ktoré môžu súvisieť s neutropéniou: horúčka, zimnica, bolesť hrdla, vredy v ústnej dutine. V prípade neutropénie ($< 1\,500$ neutrofilov/mm³) sa liečba musí okamžite ukončiť a urgentne skontrolovať celkový krvný obraz a monitorovať, kým sa hodnoty nevrátia do normálu.

Pancytopenia: V prípade výskytu pancytopenie sa liečba musí ihneď prerušiť a musí sa sledovať kompletný krvný obraz, pokiaľ sa neupraví na normálne hodnoty.

Pacienti musia byť upozornení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas užívania metamizolu objavia znaky alebo príznaky naznačujúce poruchy krvotvorby (napr. malátnosť, infekcie, pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť).

Anafylaktický šok: Tieto reakcie sa vyskytujú najmä u senzitivných pacientov. Preto sa metamizol má predpisovať u astmatických alebo atopických pacientov s opatnosťou (pozri časť 4.3).

Metamizol sa nesmie podávať pri triviálnych ťažkostiach.

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).

Anafylaktické a anafylaktoidné reakcie:

Pri výbere spôsobu podania treba vziať do úvahy, že parenterálne podanie sa spája s vyšším rizikom anafylaktických a anafylaktoidných reakcií.

Zvlášť veľké riziko výskytu možných ťažkých anafylaktoidných reakcií na metamizol (pozri časť 4.3) je najmä u týchto pacientov:

- pacienti s astmou indukovanou analgetikami alebo s intoleranciou analgetík typu urtikária-angioedém,
- pacienti s bronchiálnou astmou, najmä so sprievodnou polypóznou rinosinúzitídou,
- pacienti s chronickou žihľavkou,
- pacienti s intoleranciou alkoholu ako sú pacienti, ktorí reagujú aj na malé množstvá alkoholických nápojov kýchaním, slzením a výrazným sčervenaním tváre. Intolerancia alkoholu môže byť ukazovateľom syndrómu predtým nediagnostikovanej alergickej astmy,
- pacienti s intoleranciou farbív (napr. tartrazín) alebo konzervačných prostriedkov (napr. benzoátov).

Pred podaním Novalginu treba urobiť anamnézu pacienta. Pacientom, u ktorých sa zistí riziko anafylaktoidných reakcií, možno podať Novalgin len po starostlivom zvážení pomeru možného rizika a očakávaného účinku. V tomto prípade sa pri podaní Novalginu vyžaduje prísny lekársky dohľad a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Ojedinelé hypotenzné reakcie:

Podanie metamizolu môže spôsobiť ojedinelé hypotenzné reakcie (pozri tiež časť 4.8). Tieto reakcie pravdepodobne závisia od dávky a častejšie sa vyskytujú pri parenterálnom podaní.

Ďalšie prípady, pri ktorých je zvýšené riziko závažných hypotenzných reakcií, sú:

- ak sa intravenózna injekcia nepodáva pomaly,
- u pacientov s predchádzajúcou hypotenziou, s objemovou stratou, s dehydratáciou, s nestabilným obehom alebo so začiatočným zlyhaním obehu,
- u pacientov s vysokou horúčkou.

U týchto pacientov treba metamizol indikovať zvlášť opatrne a ak je podanie Novalginu nevyhnutné, vyžaduje sa prísny lekársky dohľad. Preventívne opatrenia (stabilizácia obehu) znižujú riziko hypotenzných reakcií. Čo sa týka pacientov s hypotenziou alebo nestabilným obehom, pozri časť 4.3.

Pacientom, ktorí sa musia úplne vyvarovať poklesu krvného tlaku, ako aj pacientom so závažným ochorením koronárnych tepien alebo stenózou tepien zásobujúcich mozog možno metamizol podať len pod prísny sledovaním hemodynamických parametrov.

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 pečenejých 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.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča vyhnúť sa podávaniu vysokých dávok, pretože rýchlosť eliminácie je u nich obmedzená.

Intravenóznou injekciu treba podávať veľmi pomaly (nie rýchlejšie ako 1 ml za minútu), aby pri prvých príznakoch anafylaktickej alebo anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8.) bolo možné okamžite prestať s aplikovaním injekcie a taktiež aby sa minimalizovalo riziko ojedinelých hypotenzných reakcií.

Tento liek obsahuje 32,7 mg sodíka 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

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.

Súbežná liečba metotrexátom môže zvýšiť hematotoxicitu metotrexátu, najmä u starších pacientov.

Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii metotrexátu s Novalginom.

Ak je metamizol užívaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, musí byť preto táto kombinácia podávaná s opatnosťou.

U pacientov používajúcich metamizol bola hlásená interferencia s laboratórnymi testami, ktoré využívajú Trinderovu reakciu (napr. testy na meranie hladín kreatinínu, triglyceridov, HDL cholesterolu a kyseliny močovej v sére).

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 žiadne 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 predčasnú 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

V odporúčanom dávkovacom rozsahu nie je známe žiadne ovplyvnenie koncentrácie a reakčnej schopnosti. Avšak pri vyššom dávkovaní treba pre istotu zobrať do úvahy možnosť takého

ovplyvnenia a vyhnúť sa obsluhovaní strojov, vedení vozidiel alebo iným rizikovým činnostiam. Platí to najmä po požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú uvedené s frekvenciou výskytu „neznáme (z dostupných údajov)“.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopénia, vrátane fatálnych následkov, leukopénia a trombocytopenia. Tieto reakcie sú imunologického pôvodu. Môžu nastať aj napriek tomu, že Novalgin v minulosti nespôsobil pacientovi žiadne komplikácie.

Medzi typické príznaky agranulocytózy patria zápalové sliznicové lézie (napr. v oblasti úst, hrdla, anorekta a genitálu), bolesti hrdla, horúčka (vrátane nečakane pretrvávajúcej alebo rekurentnej horúčky). Pacienti užívajúci antibiotiká však môžu mať tieto príznaky minimálne. Sedimentácia krviniek je výrazne zrýchlená, zatiaľ čo lymfatické uzliny sú typicky len málo zväčšené alebo nie sú zväčšené vôbec.

K typickým príznakom trombocytopenie patrí zvýšená náchylnosť na krvácanie a krvné výrony na koži a sliznicových membránach.

Poruchy imunitného systému

Metamizol môže spôsobiť anafylaktický šok, anafylaktoidné/anafylaktické reakcie, ktoré môžu mať ťažký priebeh a môžu byť život ohrozujúce, niekedy fatálne. Môžu nastať aj napriek tomu, že v minulosti užívanie Novalginu nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie.

Takéto reakcie môžu nastať počas aplikácie injekcie metamizolu alebo v neskorších hodinách, avšak obvykle sa prejavujú počas prvej hodiny po podaní.

Typické ľahšie anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie sa prejavujú kožnými a sliznicovými reakciami (ako napr. svrbenie, pálenie, sčervenanie, žihľavka, opuchy), dyspnoe a občas gastrointestinálnymi ťažkosťami.

Ľahšie reakcie môžu prerásť do ťažších foriem s generalizovanou urtikáriou, ťažkým angioedémom (aj v oblasti hrtana), ťažkým bronchospazmom, poruchami srdcového rytmu, poklesom krvného tlaku (niekedy spočiatku aj zvýšením krvného tlaku) a obehovým šokom.

U pacientov s analgeticko-astmatickým syndrómom sa neznášanlivosť prejavuje typicky vo forme astmatických záchvatov.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kounisov syndróm (akútny koronárny syndróm)

Poruchy ciev

Ojedinelé hypotenzné reakcie.

Po podaní sa môžu príležitostne vyskytnúť ojedinelé prechodné hypotenzné reakcie (pravdepodobne sprostredkované farmakologicky a nesprievádzajú ich ďalšie príznaky anafylaktickej alebo anafylaktoidnej reakcie); v zriedkavých prípadoch sa takáto reakcia prejaví kritickým poklesom krvného tlaku. Riziko týchto hypotenzných reakcií môže zvýšiť rýchla intravenózna injekcia.

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

Okrem vyššie spomenutých kožných a sliznicových prejavov anafylaktoidných alebo anafylaktických reakcií sa môže príležitostne vyskytnúť fixný liekový exantém, zriedkavo vyrážky (pozri časť 4.4).

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).

Poruchy obličiek a močových ciest

Vo veľmi zriedkavých prípadoch, najmä u pacientov s renálnym ochorením v anamnéze, sa môže vyskytnúť akútne zhoršenie obličkovej funkcie (akútne zlyhanie obličiek), v niektorých prípadoch s oligúriou, anúriou alebo proteinúriou. V ojedinelých prípadoch môže nastať akútna intersticiálna nefritída.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V mieste vpichu injekcie sa môže objaviť bolesť a lokálne reakcie (niekedy flebitída).

Niekedy sa pozoruje červené sfarbenie moču s kyslým pH. Môže to byť spôsobené prítomnosťou metabolitu – kyseliny rubazónovej – s nízkou koncentráciou.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Boli hlásené prípady gastrointestinálneho krvácania.

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 pozorovala nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, zhoršenie obličkovej funkcie alebo akútne zlyhanie obličiek (napr. následkom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie centrálné nervové symptómy (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku (niekedy prechádzajúci do šoku), ako aj srdcová arytmia (tachykardia).

Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie neškodného metabolitu (kyseliny rubazónovej) zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Liečba predávkovania

Špecifické antidotum metamizolu nie je známe. Ak došlo k predávkovaniu len pred krátkym časom, možno sa pokúsiť o obmedzenie ďalšieho systémového vstrebávania prostriedkami primárnej detoxikácie (napr. výplach žalúdka) alebo prostriedkami znižujúcimi resorpciu (napr. aktívne uhlie). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) sa dá odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, pyrazolóny

ATC kód: N02BB02

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metamizolu a jeho metabolitov nie je úplne preskúmaná, ale sú známe nasledujúce informácie.

Absorpcia

Metamizol sa po perorálnom podaní úplne hydrolyzuje na účinnú zložku 4-N-metylaminoantipyriín (MAA). Absolútna biologická dostupnosť MAA je okolo 90 % a je po perorálnom podaní o niečo vyššia než po parenterálnom podaní.

Súbežné požitie jedla nemá na kinetiku metamizolu nijaký podstatný vplyv.

Distribúcia

Klinickú účinnosť zaoštaráva najmä MAA, do istej miery aj metabolit 4-aminoantipyriín (AA).

Hodnoty AUC pre AA tvoria asi 25 % AUC hodnôt MAA. Metabolity 4-acetylaminoantipyriín (AAA) a 4-formylaminoantipyriín (FAA) sú podľa všetkého bez klinického účinku.

Biotransformácia

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

Eliminácia

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 jedinej perorálnej dávke sa dá identifikovať 85 % metabolitov vylúčených v moči. Z toho tvorí 3 % \pm 1 % MAA, 6 % \pm 3 % AA, 26 % \pm 8 % AAA a 23 % \pm 4 % FAA. Obličkový klírens po jedinej perorálnej dávke 1 g metamizolu je pre MAA 5 \pm 2 ml/min, pre AA 38 \pm 13 ml/min, pre AAA 61 \pm 8 ml/min a pre FAA 49 \pm 5 ml/min. Príslušné plazmatické polčasy sú 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.

Nelinearita

Všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku. Zhodnotenie klinického významu tohto zistenia si vyžaduje ďalšie štúdie. Akumulácia metabolitov má pri krátkodobej liečbe malý klinický význam.

Farmakokinetický/Farmakodynamický vzťah

Pri liečbe starších pacientov sa zvyšuje AUC na dvoj- až trojnásobok. Po jedinej perorálnej dávke vystúpil plazmatický polčas MAA a FAA pacientov s cirhózou pečene približne na trojnásobok (10 hodín), zatiaľ čo plazmatické polčasy AA a AAA sa nezvýšili tak výrazne.

Pacienti so zhoršenou obličkovou funkciou sa vo veľkom rozsahu neskúmali. Dostupné údaje poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Minimálna letálna dávka po perorálnom podaní metamizolu potkanom a myšiam je asi 4 000 mg na 1 kg telesnej hmotnosti, po intravenóznom podaní asi 2 300 mg metamizolu na 1 kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg MAA na 1 kg telesnej hmotnosti. Príznaky intoxikácie sú zrýchlené dýchanie, sedácia a premortálne kŕče.

Chronická toxicita

Potkany dobre tolerovali 4-týždňové intravenózne injekcie 150 mg/kg metamizolu denne a psy 50 mg/kg denne.

Denné perorálne podávanie počas 6 mesiacov nemalo u potkanov až do 300 mg/kg a u psov do 100 mg/kg žiadne toxické následky. Vyššie dávky u oboch druhov mali za následok zmeny chemizmu séra a hemosiderózu v pečeni a slezine; taktiež sa zistili príznaky anémie.

Mutagénny potenciál

V literatúre sa popisujú pozitívne ako aj negatívne výsledky. Avšak *in vitro* a *in vivo* štúdie so špecifickým materiálom spoločnosti Hoechst neukázali mutagénny potenciál.

Karcinogénny potenciál

Karcinogénny účinok metamizolu sa v niekoľkých dlhodobých štúdiách u potkanov ani u myši nepreukázal.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali nijaký teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Novalgin sa môže rozpustiť v 5 % roztoku glukózy, 0,9 % roztoku NaCl alebo Ringerovom laktátovom roztoku. Tieto roztoky sa však musia podať okamžite vzhľadom na ich obmedzenú stabilitu.

Pre možné inkompatibility sa roztok metamizolu nesmie podávať spoločne v jednej injekcii s inými injekčnými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z hnedého skla s odlamovacím hrdlom a žltým kruhom s 2 ml injekčného roztoku vložené do výlisku z plastu, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Ampulky z hnedého skla označené bielym bodom s 5 ml injekčného roztoku vložené do výlisku z plastu, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosti balenia: 10 x 2 ml, 5 x 5 ml.

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 REGISTRÁCI

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04442-ZME
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04555-Z1B
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06489-ZIB

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0271/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. júna 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. júna 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023