

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Quarelin
400 mg/60 mg/40 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 400 mg sodnej soli metamizolu, 60 mg bezvodého kofeínu a 40 mg drotaverínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 26,2 mg sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bledožlté ploché tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná alebo pretrvávajúca bolesť alebo horúčka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na Quarelin. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku.

Priemerná denná dávka pre dospelých je ½ – 1 tableta 2 až 3-krát denne.
Maximálna denná dávka sú 3 tablety.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť celá a zapiť dostatočným množstvom vody.

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 vyhnúť sa 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.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na metamizol alebo iné pyrazolóny (napr. fenazón, propyfenazón) či pyrazolidíny (napr. fenylbutazón, oxyfenbutazón) a tiež napríklad s anamnézou agranulocytózy alebo závažných kožných reakcií spôsobených niektorým z týchto liečiv (pozri časť 4.4 a 4.8) alebo precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Granulocytopenia ($< 1,5 \times 10^9/l$).
- Zhoršená funkcia kostnej drene (napr. po liečbe cytostatikami) alebo ochorenia krvotvorného systému.
- Známy bronchospazmus alebo iné anafylaktoidné reakcie (napr. urtikária, rinitída, angioedém) na analgetiká ako sú salicyláty, paracetamol, diklofenak, ibuprofén, indometacín, naproxén.
- Závažné zlyhávanie obličiek alebo pečene, závažná srdcová insuficiencia (syndróm nízkeho srdcového výdaja).
- Akútne intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie).
- Vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Deti a dospievajúci vo veku do 18 rokov. Použitie drotaverínu u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené.
- Quarelin sa nesmie užívať počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na obsah metamizolu sa počas liečby týmto liekom zriedkavo môžu vyskytnúť život ohrozujúce nežiaduce účinky.

Agranulocytóza

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 smrteľné. Nie sú závislé od dávky a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby.

Každému pacientovi sa musí odporučiť ukončiť liečbu a okamžite sa poradiť s lekárom, ak sa u neho prejaví niektorý z týchto prejavov 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 lieku objavia prejavy 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).

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

Anafylaktické a anafylaktoidné reakcie

Zvlášť veľké riziko výskytu možných závažných 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 rinosinuitídou,
- pacienti s chronickou žihľavkou,
- pacienti s intoleranciou alkoholu ako sú pacienti, ktorí reagujú aj na malé množstvá alkoholických nápojov kýchaním, slzením a výrazným sčervenáním tváre; intolerancia alkoholu môže byť ukazovateľom syndrómu predtým nediagnostikovanej alergickej astmy,
- pacienti s intoleranciou farbív (napr. tartrazín) alebo konzervačných prostriedkov (napr. benzoátov).

Pred podaním Quarelinu je potrebné spraviť podrobnú anamnézu. Pacientom, u ktorých sa zistí riziko anafylaktoidných reakcií, možno podať Quarelin len po starostlivom zvážení pomeru možného rizika a očakávaného prínosu. V tomto prípade sa pri podaní Quarelinu vyžaduje prísny lekársky dohľad a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

Ojedinelé hypotenzné reakcie

Podanie Quarelinu môže spôsobiť ojedinelé hypotenzné reakcie (pozri tiež časť 4.8). Tieto reakcie pravdepodobne závisia od dávky.

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

- u pacientov s predchádzajúcou hypotenziou, s objemovou stratou, s dehydratáciou, s nestabilným obehom alebo s počiatočným zlyhaním obehu,
- u pacientov s vysokou horúčkou.

U týchto pacientov je potrebné Quarelin indikovať zvlášť opatrne, a ak je jeho podanie nevyhnutné, vyžaduje sa prísny lekársky dohľad. Preventívne opatrenia (stabilizácia obehu) znižujú riziko hypotenzných reakcií.

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 pečeneových 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.

U pacientov s precitlivosťou (kožné lézie, pruritus) na iné látky (napr. prísady do jedla, konzervačné látky a kožušiny) sa pri užívaní Quarelinu vyžaduje zvýšená pozornosť.

Použitie drotaverínu u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené.

Tento liek obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 26,2 mg sodíka v jednej tablete, čo zodpovedá 1,31 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s obsahom metamizolu

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 metamizolom a metotrexátom môže zvýšiť hematotoxicitu metotrexátu, najmä u starších pacientov. Preto je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.

Ak sa metamizol užíva súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, sa preto musí táto kombinácia podávať s opatrnosťou.

U pacientov užívajúcich metamizol bola hlásená interferencia s laboratórnymi testami, pri ktorých sa využíva Trinderova reakcia (napr. testy na stanovenie hladín kreatinínu, triacylglycerolov, HDL cholesterolu a kyseliny močovej v sére).

Interakcie súvisiace s obsahom kofeínu

- Kofeín zvyšuje krvné hladiny liekov, ktoré sa odbúravajú v pečeni.
- Inhibítory CYP1A2 (napr. perorálna antikoncepcia, cimetidín, ciprofloxacín, enoxacín, fluvoxamín, disulfiram, mexiletín) môžu zvyšovať hladinu kofeínu tým, že znižujú metabolizmus kofeínu v pečeni (inhibujú elimináciu kofeínu a jeho degradačného produktu paraxantínu).
- Kofeín zvyšuje absorpciu salicylátov.
- Niektoré myorelaxanciá (idrocilamid) blokujú biotransformáciu kofeínu, súbežné užívanie takýchto liekov sa preto neodporúča.
- Nikotín zvyšuje vylučovanie kofeínu.
- Kofeín môže antagonizovať sedatívny účinok iných liekov (napr. barbiturátov, antihistaminík).

- Kofeín znižuje vylučovanie teofylínu.

Interakcie súvisiace s obsahom drotaverínu

Inhibitory fosfodiesterázy, napr. papaverín, znižujú antiparkinsonický účinok levodopy. Drotaverín môže znížiť antiparkinsonický účinok levodopy, môže teda zhoršiť tremor a rigiditu.

Pri užívaní Quarelinu sa majú pacienti vyhýbať konzumácii alkoholu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Quarelin sa nesmie užívať počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

Gravidita

Metamizol

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 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).

Drotaverín

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o gravidných pacientkach. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, ani na embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Metamizol

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.

Drotaverín

U zvierat sa vylučovanie drotaverínu do mlieka neskúmalo. Preto sa podávanie drotaverínu počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné klinické údaje ohľadom vplyvu na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známe žiadne ovplyvnenie sústredenosti a reakčnej schopnosti. Avšak pri vyššom dávkovaní je potrebné 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. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich vyskytne vertigo, nemajú vykonávať potenciálne rizikové činnosti, ako napríklad vedenie vozidiel alebo obsluhovanie strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky boli zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu za použitia nasledovnej konvencie: 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).

Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené pri jednotlivých zložkách lieku individuálne môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami pre liek Quarelin.

Nežiaduce účinky spojené s metamizolom

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopenia, vrátane smrteľných následkov, leukopénia a trombocytopenia. Tieto reakcie sú imunologického pôvodu. Môžu nastať aj napriek tomu, že Quarelin 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 závažný priebeh a môžu byť život ohrozujúce, niekedy smrteľné. Môžu nastať aj napriek tomu, že v minulosti užívanie Quarelinu nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie.

Tieto reakcie sa môžu rozvinúť okamžite po podaní metamizolu alebo v neskorších hodinách, avšak obvykle sa prejavia počas prvej hodiny po podaní.

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

Ľahšie reakcie môžu prerásť do závažnejších foriem s generalizovanou urtikáriou, vážnym angioedémom (aj v oblasti hrtana), závažným 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

Po podaní sa môžu občas vyskytnúť ojedinelé prechodné hypotenzné reakcie (pravdepodobne sprostredkované farmakologicky a nesprevádzajú ich ďalšie príznaky anafylaktickej alebo anafylaktoidnej reakcie), v zriedkavých prípadoch sa takáto reakcia prejaví kritickým poklesom krvného tlaku.

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 občas 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 funkcie obličiek (akútne zlyhávanie obličiek), v niektorých prípadoch s oligúriou, anúriou alebo proteinúriou. V ojedinelých prípadoch môže nastať akútna intersticiálna nefritída.

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.

Nežiaduce účinky spojené s kofeínom

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

Vysoké dávky kofeínu (viac ako 250 mg/deň) môžu dráždiť CNS (vyčerpanosť, výbušnosť, nespavosť, psychomotorické podráždenie, nervozita). Môžu sa tiež objaviť gastrointestinálne poruchy. Kofeín tiež zvyšuje srdcovú frekvenciu a silu kontrakcií.

Nežiaduce účinky spojené s drotaverínom

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: alergické reakcie (angioedém, urtikária, vyrážka, pruritus) (pozri časť 4.3).

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy, závraty/vertigo a nespavosť.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie, hypotenzia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: nauzea, zápcha.

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 funkcie obličiek alebo akútne zlyhávanie obličiek (napr. následkom intersticiálnej nefritídy) a zriedkavejšie centrálné nervové symptómy (závrat, spavosť, kóma, kŕče), pokles krvného tlaku (niekedy prechádzajúci do šoku), ako aj srdcová arytmia (napr. tachykardia) a poruchy vedenia vzruchu, vrátane kompletnej blokády Tawarových ramienok a zastavenia srdca, ktoré môžu byť smrteľné. 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 absorpciu (napr. aktívne uhlie). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) sa dá odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou. V prípade predávkovania je nutné pacienta starostlivo sledovať a poskytnúť mu symptomatickú a podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, pyrazolóny, ATC kód: N02BB52.

Quarelin je kombinovaný liek s analgetickým účinkom.

Metamizol (noraminofenazón, dipyrón) je pyrazolónový derivát so silným analgetickým, antipyretickým a protizápalovým účinkom. Účinkuje prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov.

Kofeín je metylxantínový derivát. Ako analeptikum má povzbudzujúci účinok na mozgovú kôru a na dýchacie a vazomotorické centrá v predĺženej mieche, čím zvyšuje analgetický účinok. Je to silný kompetitívny inhibítor fosfodiesterázy, enzým zodpovedný za inaktiváciu cAMP. Zvýšené hladiny vnútrobunkového cAMP sa dokázali pri relaxácii hladkého svalstva a v inhibícii uvoľňovania histamínu zo žírnych buniek. Kofeín tiež zvyšuje prestup kalcia v sarkoplazmatickom retikule a kompetitívne blokuje receptory pre adenosín. Zvyšuje účinok neopioidných analgetík.

Drotaverínium-chlorid je izochinolínový derivát, ktorý spôsobuje spazmolytický účinok hladkého svalstva prostredníctvom inhibície enzýmu fosfodiesterázy IV (PDE IV). Výsledkom inhibície enzýmu PDE IV je zvýšená koncentrácia cAMP, ktorá prostredníctvom inaktivácie myozínkinázy vedie k relaxácii hladkého svalstva. Nezávisle od typu autonómnej inervácie je drotaverín účinný pri spazmoch hladkého svalstva ako nervového tak aj svalového pôvodu.

Drotaverín má spazmolytický účinok na hladké svalstvo rôznych orgánov. Jeho účinnosť závisí od rozdielnych hladín PDE IV, keďže obsah PDE IV je rôzny v rôznych tkanivách.

Podľa metaanalýzy 8 štúdií Quarelin preukázal uspokojivé odstránenie bolesti celkovo u 83,2 % pacientov (u 64,2 % pacientov úplne).

Analgetický účinok Quarelinu pri akútnej a chronickej bolesti bol veľmi dobrý u 78 % zo 100 geriatrických pacientov starších ako 60 rokov. Dobrý terapeutický účinok sa zistil u ďalších 18 % pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metamizol

Po perorálnom podaní sa dobre absorbuje. Slabo sa viaže na plazmatické proteíny, plazmatický polčas je 1 – 4 hodiny a je demetylovaný s následnou acetyláciou v pečeni. Metabolit, ktorý vzniká po demetylácii, je ešte účinný, konečný produkt acetylácie je neúčinný. Z organizmu sa vylučuje močom, v malom množstve sa tvorí aj metabolit, ktorý spôsobuje červené sfarbenie moču.

Kofeín

Po perorálnom podaní sa dobre absorbuje. Maximálna plazmatická koncentrácia sa objavuje po 15 – 45 minútach. Kofeín sa po perorálnom podaní v organizme distribuuje vo veľkej miere, jeho eliminačný polčas u dospelých je približne 3 – 5 hodín.

Drotaverínium-chlorid

Po perorálnom podaní sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje po 45 – 60 minútach, viaže sa na plazmatické bielkoviny – najmä albumín (až do 95 – 98 %), jeho plazmatický polčas je 2,4 hodiny, biologický polčas 16 – 22 hodín.

Drotaverín sa ukladá v tukových tkanivách, myokarde, obličkách a pľúcach a prechádza cez placentu. Metabolizuje sa v pečeni, viac ako 50 % sa vylučuje močom a okolo 30 % stolicou. Vylučuje sa najmä vo forme metabolitov, jeho nezmenená forma sa v moči nedá detegovať.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje vychádzajúce z nasledovných štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí:

- Opierajúc sa o *in vitro* a *in vivo* štúdie, drotaverín nevyvolal predĺženie ventrikulárnej repolarizácie.
- Drotaverín bol zbavený genotoxického potenciálu v rozsahu *in vitro* a *in vivo* štúdií mutagenicity, t. j. v Amesovom teste, v teste s lymfómom myší a v mikronukleárnom teste na potkanoch.
- Drotaverín nemá vplyv na fertilitu potkanov ani na embryonálny/fetálny vývoj potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
povidón
stearát horečnatý
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC blister.

Obsah balenia: 10 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0633/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. septembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023