

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nofebran 500 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter injekčného roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu. Každá ampulka injekčného roztoku s objemom 2 ml obsahuje 1 000 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Každá ampulka injekčného roztoku s objemom 5 ml obsahuje 2 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každý mililiter injekčného roztoku obsahuje 32,7 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný až bledožltý sfarbený roztok. Bez viditeľných častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nofebran je indikovaný pri

- silnej akútnej a chronickej bolesti.
- vysokej horúčke nereagujúcej na inú liečbu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Pri výbere spôsobu podania je potrebné vziať do úvahy, že parenterálne podávanie je spojené s vysokým rizikom anafylaktických/anafylaktoidných reakcií. Perorálne podanie zvyčajne postačuje na dosiahnutie uspokojivej analgézie. Intravenózne alebo intramuskulárne podanie sa odporúča iba vtedy, ak perorálne podanie nie je vhodné (napr. počas vracania, porúch prehltnutia atď.).

Metamizol sa nesmie podávať parenterálne pacientom s hypotenziou alebo hemodynamicky nestabilným pacientom.

Deťom a dospelým vo veku do 14 rokov môže byť podaných 8 – 16 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka. V prípade horúčky u detí je dávka 10 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti zvyčajne postačujúca. Dospelým a dospelým vo veku od 15 rokov (> 53 kg) môže byť podaných až 1 000 mg metamizolu ako jednorazová dávka, ktorý sa môže podať až 4-krát denne v intervaloch 6 – 8 hodín, čo zodpovedá maximálnej dennej dávke 4 000 mg. Zreteľný účinok možno očakávať 30 minút po parenterálnom podaní.

V nasledujúcej 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	
		(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 roky	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

##### *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.

##### *Starší pacienti, pacienti so zlým celkovým zdravotným stavom a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu*

U starších pacientov, pacientov so zlým celkovým zdravotným stavom a u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu, má byť dávka znížená, pretože eliminácia metabolitov metamizolu môže byť predĺžená.

##### *Pediatrická populácia*

Dávkovanie nájdete v tabuľke vyššie.

Nofebran sa podáva deťom a dospelým intravenózne alebo intramuskulárne.

#### Spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne podanie.

Je potrebné zabezpečiť prerušenie podávania injekcie pri prvých prejavoch anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8) a minimalizovať tak riziko ojedinelých hypotenzných reakcií. Počas parenterálneho podania musí pacient ležať a zostať pod prísny lekárskym dohľadom. Aby sa minimalizovalo riziko hypotenznej reakcie, musí byť intravenózna injekcia podávaná veľmi pomaly, t.j. nie viac ako 1 ml (500 mg metamizolu) za minútu.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo iné pyrazolóny (napr. fenazón, propyfenazón) alebo pyrazolidíny (napr. fenylobutazón, oxyfenbutazón), ktorá zahŕňa aj pacientov, u ktorých sa po použití týchto látok vyskytla napr. agranulocytóza alebo závažné kožné reakcie (pozri časti 4.4 a 4.8); alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dysfunkcia kostnej drene (napr. po liečbe cytostatikami) alebo poruchy krvotvorby.
- Pacienti s diagnostikovanou analgetickou astmou alebo známou intoleranciou analgetík typu urtikárie/angioedému, t.j. pacienti, ktorí reagujú bronchospazmom alebo inými reakciami anafylaktoidného typu (napr. žihľavka, nádcha, angioedém) na salicyláty, paracetamol alebo iné nenarkotické analgetiká, ako sú diklofenak, ibuprofén, indometacín alebo naproxén.
- Vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko vyvolania záchvatu porfýrie).
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

- Nofebran sa nesmie podávať parenterálne pacientom s hypotenziou alebo nestabilnou hemodynamikou.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Agranulocytóza

Agranulocytóza vyvolaná metamizolom je porucha 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. Pacientom treba odporučiť, aby okamžite prerušili liečbu a kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich objaví niektorý z nasledujúcich príznakov, ktoré môžu súvisieť s neutropéniou: horúčka, zimnica, bolesť hrdla, vredy v ústnej dutine. V prípade neutropénie ( $< 1\,500$  neutrofilov/ $\text{mm}^3$ ) sa liečba musí okamžite ukončiť a ihneď skontrolovať celkový krvný obraz. Krvný obraz má byť monitorovaný až do návratu k jeho pôvodným hodnotám.

##### Pancytopenia

Ak sa vyskytne pancytopenia, podávanie sa musí ihneď prerušiť a musí sa kontrolovať kompletný krvný obraz, kým sa dostane opäť do normálu. Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali pomoc lekára, ak počas liečby spozorujú prejavy alebo príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. zhoršenie celkového stavu, infekciu, pretrvávajúcu horúčku, hematómy, krvácanie, bledosť).

##### Anafylaktický šok

Vyskytuje sa najmä u senzitívnych 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 (toxic epidermal necrolysis, TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, 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/anafylaktoidné reakcie

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

Riziko novej závažnej anafylaktoidnej reakcie na metamizol je výrazne zvýšené u pacientov s

- astmou indukovanou analgetikami alebo s intoleranciou analgetík typu urtikária/angioedém (pozri časť 4.3).
- bronchiálnou astmou, najmä so sprievodnou rinosinuitídou alebo nazálnymi polypmi.
- chronickou urtikáriou.
- neznášanlivosťou alebo precitlivosťou na farbivá (napr. tartrazín) alebo konzervačné prostriedky (napr. benzoáty).
- neznášanlivosťou alkoholu. Títo pacienti reagujú dokonca na minimálne množstvá alkoholických nápojov príznakmi, akými sú kýchanie, slzenie a silné sčervenenie. Intolerancia alkoholu môže byť príznakom syndrómu predtým nediagnostikovanej analgetickej astmy (pozri časť 4.3).

Pred podaním metamizolu sa má urobiť anamnéza pacienta. V prípade pacientov so sklonom k anafylaktoidným reakciám sa môže metamizol podávať iba po starostlivom zvážení možných rizík a prínosov liečby. Ak je metamizol podávaný aj za týchto okolností, je potrebný prísny lekársky dohľad a musia byť zabezpečené prostriedky na poskytnutie okamžitej pomoci v prípade ohrozenia pacienta.

##### Ojedinelé hypotenzné reakcie

Podanie metamizolu môže spôsobiť hypotenzné reakcie (pozri časť 4.8). Tieto reakcie môžu závisieť od dávky. Častejšie sa vyskytujú po parenterálnom ako pri perorálnom podaní metamizolu.

Riziko takýchto reakcií sa tiež zvyšuje

- ak sa intravenózna injekcia podáva rýchlo.
- u pacientov s preexistujúcou hypotenziou, hypovolémiou alebo dehydratáciou, s nestabilným obehom alebo so začiatočným zlyhaním obehu.
- u pacientov s vysokou horúčkou.

U týchto pacientov sa má preto starostlivo zvážiť indikovanie lieku a jeho podanie si vyžaduje prísny lekársky dohľad. Na zníženie rizika hypotenzných reakcií sú potrebné preventívne opatrenia (napr. stabilizácia krvného obehu).

Metamizol 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.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene je potrebné vyhnúť sa vysokým dávkam metamizolu, pretože rýchlosť eliminácie metamizolu je u týchto pacientov znížená.

Je potrebné zabezpečiť, aby bolo podávanie lieku prerušené pri prvom prejave anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8) a riziko ojedinelej hypotenznej reakcie bolo znížené na minimum. Intravenózna injekcia musí byť podávaná veľmi pomaly (nie viac ako 1 ml za minútu).

#### 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 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.

#### Ovplyvnenie výsledkov laboratórnych testov

U pacientov podstupujúcich liečbu metamizolom boli hlásené odchýlky v laboratórnych a diagnostických testoch – Trinderova reakcia alebo reakcie podobné Trinderovej reakcii (napr. stanovenie sérových hladín kreatinínu, triglyceridov, HDL cholesterolu alebo kyseliny močovej).

#### Nofebran obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 32,7 mg sodíka v 1 mililitri injekčného roztoku, čo zodpovedá 1,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežná liečba metamizolom a metotrexátom môže zvýšiť hematotoxicitu účinok metotrexátu, najmä u starších pacientov. Tejto kombinácii je preto potrebné sa vyhnúť.

Metamizol môže znížiť antiagregačný účinok kyseliny acetylsalicylovej (ASA). Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, musí byť preto táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

#### 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.

#### 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 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* kontrolované 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.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

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

V odporúčanom dávkovacom rozmedzí nie je známe žiadne ovplyvnenie sústredenia a reakčnej schopnosti. Pri vyššom dávkovaní však treba zobrať do úvahy možnosť ovplyvnenia reakcie a sústredenia a vyhnúť sa obsluhovaniu strojov, vedeniu vozidiel alebo iným nebezpečným činnostiam. To platí najmä v kombinácii s alkoholom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Aplastická anémia <sup>1</sup> Agranulocytóza a pancytopenia vrátane prípadov s fatálnym následkom <sup>1</sup> Leukopénia <sup>1</sup> Trombocytopenia <sup>1</sup>
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktický šok <sup>2</sup> Anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie <sup>2</sup> Kožné a slizničné reakcie (svrbenie, pocit pálenia, sčervenenie, žihľavka, opuch), dyspnoe a občas gastrointestinálne ťažkosti <sup>3</sup>

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzné reakcie <sup>4</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Gastrointestinálne krvácanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy, žltacky, zvýšenej hladiny enzýmov pečene v krvi (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Vyrážka
	Neznáme	Fixný liekový exantém Stevensov-Johnsonov syndróm alebo TEN <sup>5</sup> DRESS <sup>5</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie funkcie obličiek <sup>6</sup>
	Neznáme	Akútna intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Reakcie v mieste podania injekcie <sup>7</sup>

- 1 Tieto reakcie sú považované za reakcie imunologickej povahy. Môžu sa objaviť aj napriek predchádzajúcemu opakovanému použitiu metamizolu bez komplikácií. Agranulocytóza je charakterizovaná zápalom slizníc (napr. orofaryngeálne, anorektálne, genitálne), bolesťou hrdla, horúčkou (pretrvávajúca alebo znovu sa objavujúca). U pacientov užívajúcich antibiotiká môžu byť tieto príznaky minimálne. Lymfatické uzliny a slezina sú len málo zväčšené alebo nemusia byť zväčšené vôbec. Sedimentácia erytrocytov je výrazne zrýchlená, pozoruje sa výrazný pokles počtu granulocytov alebo ich úplná absencia. Obvykle, ale nie vždy, sú hladiny hemoglobínu, erytrocytov a trombocytov v rozmedzí normálnych hodnôt (pozri časť 4.4). Medzi charakteristické prejavy trombocytopenie patrí zvýšená náchylnosť ku krvácaniu a tvorba petechií na koži a slizniciach.
- 2 Tieto reakcie môžu byť závažné až život ohrozujúce, v niektorých prípadoch dokonca smrteľné. Môžu sa vyskytnúť aj vtedy, ak predchádzajúce viacnásobné podanie metamizolu bolo bez komplikácií. Môžu sa objaviť ihneď po podaní metamizolu alebo niekoľko hodín po ňom; zvyčajne sa však objavia počas prvej hodiny po podaní.
- 3 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.
- 4 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. Riziko týchto hypotenzných reakcií môže zvýšiť rýchla intravenózna injekcia.
- 5 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).
- 6 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.
- 7 V mieste vpichu injekcie sa môže vyskytnúť bolesť a lokálne reakcie, ktoré niekedy môžu zahŕňať flebitídu.

#### 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 boli hlásené reakcie ako nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, zhoršenie funkcie obličiek/akútne zlyhanie obličiek (napr. s klinickým obrazom intersticiálnej nefritídy), zriedkavejšie symptómy centrálnej nervovej sústavy (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku, ktoré môžu prejsť do šoku a tachykardie. Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie kyseliny rubazónovej zapríčiniť červené sfarbenie moču.

### Liečba

Pre metamizol nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ak došlo k predávkovaniu metamizolom len pred krátkym časom, možno sa pokúsiť o opatrenia znižujúce absorpciu do organizmu prostriedkami primárnej detoxikácie (napr. výplach žalúdka) alebo prostriedkami znižujúcimi resorpciu (napr. podanie aktívneho uhlia). Hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín (MAA)) možno odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

Liečba predávkovania a prevencia závažných komplikácií si môžu vyžadovať celkový a osobitný intenzívny lekársky dohľad a liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; iné analgetiká a antipyretiká; pyrazolóny;  
ATC kód: N02BB02.

### Mechanizmus účinku

Metamizol je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnosťami. Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Výsledky niektorých štúdií naznačujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit MAA (4-N-metylaminoantipyrín) môžu mať kombinovaný centrálny a periférny mechanizmus účinku.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Biotransformácia

Klinickú účinnosť má najmä MAA, do určitej miery aj metabolit 4-aminoantipyrín (AA). Hodnoty AUC pre AA tvoria približne 25 % AUC hodnôt MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrín (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrín (FAA) sa pokladajú za farmakologicky inaktívne.

#### Distribúcia

Metamizol prestupuje placentárnou bariérou. Metabolity metamizolu sa vylučujú do materského mlieka.

58 % MAA, 48 % AA, 18 % FAA a 14 % AAA sa viaže na plazmatické bielkoviny.

#### Eliminácia

Po intravenóznom podaní je polčas metamizolu okolo 14 minút. Približne 96 % intravenózne dávky označenej rádioizotopom sa vylúčilo v moči a asi 6 % v stolici.

#### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika všetkých metabolitov je nelineárna. Klinický význam tohto javu nie je známy. Akumulácia metabolitov pri krátkodobej liečbe nie je významná.

#### Starší pacienti

Pri liečbe starších pacientov sa AUC dvoj- až trojnásobne zvyšuje.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou pečene sa počas MAA a FAA po jednorazovej perorálnej dávke zvýšil 3-krát, zatiaľ čo u AA a AAA nebol nárast zaznamenaný v rovnakej miere. U týchto pacientov je potrebné vyhnúť sa podávaniu vysokých dávok.

### Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje od pacientov s poruchou funkcie obličiek poukazujú na zníženie vylučovacej rýchlosti niektorých metabolitov (AAA a FAA). U týchto pacientov sa preto treba vyhnúť podávaniu vysokých dávok.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Akútna toxicita

Minimálna letálna dávka po intravenóznom podaní metamizolu potkanom a myšiam je približne 2 300 mg/kg alebo 400 mg MAA.

Prejavy intoxikácie zahŕňajú tachypnoe, sedáciu a premortálne kŕče.

### Chronická toxicita

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

Štúdie chronickej toxicity po perorálnom podaní počas 6 mesiacov boli vykonané u potkanov a psov: Denné dávky až do 300 mg/kg u potkanov a až do 100 mg/kg u psov nevyvolali žiadne prejavy intoxikácie. Vyššie dávky u oboch druhov spôsobili zmeny v klinickej chémii séra a hemosiderózu v pečeni a slezine; boli taktiež zistené príznaky anémie a toxicity kostnej drene.

### Mutagenita

V literatúre sa popisujú pozitívne ale aj negatívne výsledky. Avšak *in vitro* a *in vivo* štúdie so špecifickým materiálom spoločnosti Hoechst neukázali žiadne známky mutagénneho potenciálu.

### Karcinogenita

V štúdiách vykonaných počas celého života na potkanoch a NMRI potkanoch neboli karcinogénne účinky metamizolu preukázané.

### Reprodukčná toxicita

Štúdie na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadny teratogénny potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kyselina sírová 10%

Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.



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

Hnedá 2 ml ampulka z bórosilikátového skla, neutrálnej hydrolytickej triedy I, so sivým zárezom a dvomi identifikačnými zelenými krúžkami obsahuje 2 ml Nofebranu.

Hnedá 5 ml ampulka z bórosilikátového skla, neutrálnej hydrolytickej triedy I, so sivým zárezom a dvomi identifikačnými zelenými krúžkami obsahuje 5 ml Nofebranu.

Veľkosti balenia:

2 ml ampulky: 5, 10, 100 ampuliek.

5 ml ampulky: 5, 10 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Injekčný roztok sa zriedi použitím 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), 0,9% roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho roztoku.

Po zriedení sa tento liek musí podať okamžite, pretože stabilita zriedených roztokov je obmedzená.

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

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 07/0114/24-S

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

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024