

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizole Noridem 500 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna ampulka se 2 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 1 000 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna ampulka s 5 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 2 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 32,71 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, téměř bezbarvý až žlutý roztok.

pH: 6,0–8,0

Osmolalita: 800–950 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Akutní silná posttraumatická nebo pooperační bolest,
- Koliky,
- Nádorová bolest,
- Jiná akutní a chronická silná bolest, pokud nejsou indikována jiná léčebná opatření,
- Vysoká horečka nereagující na jiná opatření.

Parenterální podání je indikováno pouze v případě, kdy nelze uvažovat o perorálním podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi pacienta na léčbu přípravkem Metamizole Noridem. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

U dětí a dospívajících do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8–16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově použít až 1 000 mg.

V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4× denně v intervalech 6–8 hodin.

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na hmotnosti nebo věku:

Tělesná hmotnost		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	ml	mg	ml	mg
5–8	3–11 měsíců	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 let	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1 600
24–30	7–9 let	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2 000
31–45	10–12 let	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1 000–2 800
46–53	13–14 let	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1 600–3 600
> 53	≥ 15 let	1,0–2,0*	500–1 000*	4,0–8,0*	2 000–4 000*

*) Je-li to nutné, může být jednotlivá dávka zvýšena na 5 ml (odpovídá 2 500 mg metamizolu) a denní dávka na 10 ml (odpovídá 5 000 mg metamizolu).

Nástup účinku lze očekávat 30 minut po parenterálním podání.

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

Zvláštní populace

Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu

Dávka má být snížena u starších pacientů, u oslabených pacientů a u pacientů se sníženou clearance kreatininu, protože může být prodloužena eliminace metabolitů metamizolu.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovanému podávání vysokých dávek. Při krátkodobé léčbě není třeba snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým podáváním metamizolu pacientům s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

Pediatrická populace

Použití přípravku Metamizole Noridem u kojenců mladších 3 měsíců se nedoporučuje. Jsou k dispozici jiné lékové formy, které umožňují vhodné dávkování u kojenců mladších 3 měsíců.

Způsob podání

Intravenózní a intramuskulární podání.

Při intramuskulární injekci má být roztok vždy zahřátý na tělesnou teplotu.

Při parenterálním podání přípravku Metamizole Noridem musí pacient ležet a musí být pod pečlivým lékařským dohledem.

Aby se minimalizovalo riziko hypotenze reakce a aby bylo možno injekci přerušit při prvních známkách anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, musí být intravenózní injekce podávána velmi pomalu, tj. ne rychleji než 1 ml (odpovídá 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu) za minutu.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (to zahrnuje také pacienti, kteří po použití těchto látek reagovali např. závažnými kožními reakcemi) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny
- pacienti se známým syndromem astmatu indukovaného analgetiky nebo se známou intolerancí analgetik typu kopřivky/angioedému, tj. pacienti, kteří reagují bronchospasmem nebo jinou formou anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitida, angioedém) na salicyláty, paracetamol nebo jiná nenarkotická analgetika, jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen,
- porucha funkce kostní dřeně nebo onemocnění krvetvorného systému,
- vrozený deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko vyvolání porfyrické ataky),
- třetí trimestr těhotenství,
- současná hypotenze a nestabilní oběh.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza

Léčba metamizolem může způsobit agranulocytózu, která může být fatální (viz bod 4.8). Může se objevit i poté, kdy předchozí používání metamizolu bylo bez komplikací.

Metamizolem indukovaná agranulocytóza je idiosynkratický nežádoucí účinek. Není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby, dokonce i krátce po jejím ukončení.

Pacienti musí být poučeni, aby přerušili léčbu a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví kterékoli příznaky naznačující agranulocytózu (např. horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé změny sliznic, zejména v ústech, nose a krku nebo v oblasti genitálií nebo konečníku).

Pokud je metamizol užíván při horečce, některé příznaky vznikající agranulocytózy mohou zůstat nepovšimnuty. Podobně mohou být příznaky maskovány také u pacientů léčených antibiotiky.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující agranulocytózu, je třeba okamžitě provést kompletní krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu) a během čekání na výsledky musí být léčba ukončena. Pokud se agranulocytóza potvrdí, léčba nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

Přípravek Metamizole Noridem obsahuje pyrazolonový derivát metamizol a je spojován se vzácným, ale život ohrožujícím rizikem šoku a agranulocytózy (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se objeví anafylaktoidní reakce po podání metamizolu, jsou obzvláště ohroženi podobnou reakcí na jiná nenarkotická analgetika.

Pacienti, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitní reakce (např. agranulocytóza) na metamizol, jsou obzvláště ohroženi podobnou reakcí na jiné pyrazolony a pyrazolidiny.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitní reakce na jiné pyrazolony, pyrazolidiny nebo jiná nenarkotická analgetika, je také vysoké riziko podobné reakce na metamizol.

Agranulocytóza

V případě výskytu neutropenie ($< 1\,500$ neutrofilů/mm³) musí být léčba okamžitě přerušena a je nezbytné monitorovat kompletní krevní obraz, dokud se nevrátí k normálním hodnotám.

Pacienti musí být poučeni, aby ihned přerušili léčbu a vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se jakékoli z následujících známek a příznaků: neočekávané zhoršení celkového stavu (jako je horečka, zimnice, bolest v krku, potíže s polykáním), horečka, která neustupuje nebo se vrací, stejně jako bolestivé

změny na sliznicích, především v ústech, nose, krku nebo genitální či anální oblasti. Podávání přípravku Metamizole Noridem musí být okamžitě přerušeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být přerušena bez čekání na výsledky laboratorních testů (viz bod 4.8).

Trombocytopenie

Jestliže se objeví známky trombocytopenie, jako jsou zvýšený sklon ke krvácení a petechie na kůži a sliznicích (viz bod 4.8), musí být podávání přípravku Metamizole Noridem okamžitě přerušeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být přerušena bez čekání na výsledky laboratorních testů.

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned přerušena a musí být monitorován krevní obraz, dokud se nevrátí k normálním hodnotám (viz bod 4.8). Všichni pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se během léčby objeví známky a příznaky, které naznačují poruchy krve (např. celková malátnost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Při výběru způsobu podání je třeba vzít v úvahu, že parenterální podání přípravku Metamizole Noridem je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí.

Riziko vzniku potenciálně těžkých anafylaktoidních reakcí na přípravek Metamizole Noridem je významně zvýšeno u pacientů s:

- syndromem astmatu indukovaného analgetiky nebo intolerancí analgetik typu urtikarie-angioedém (viz bod 4.3),
- bronchiálním astmatem, zejména se současnou rinosinusitidou a nosními polypy,
- chronickou urtikarií,
- intolerancí barviv (např. tartrazinu) nebo konzervačních látek (např. benzoátů),
- intolerancí alkoholu. Tito pacienti reagují již na malé množství alkoholických nápojů příznaky, jako jsou kýčání, slzení a výrazné zčervenání obličeje. Taková alkoholová intolerance může být příznakem dříve nerozpoznaného syndromu astmatu indukovaného analgetiky (viz bod 4.3).

Může dojít k anafylaktickému šoku, zejména u citlivých pacientů. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při léčbě přípravkem Metamizole Noridem u pacientů s astmatem nebo atopií.

Před podáním přípravku Metamizole Noridem je třeba odebrat podrobnou anamnézu. U pacientů, u nichž je sledováno zvláštní riziko anafylaktoidních reakcí, smí být Metamizole Noridem podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby (viz také bod 4.). Jestliže se i za těchto okolností přípravek Metamizole Noridem podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí život ohrožujícího stavu.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARS), včetně Stevensova–Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální.

Pacient musí být upozorněn na symptomy těchto kožních reakcí a tyto reakce u něj musí být pečlivě sledovány.

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, musí být metamizol okamžitě vysazen a jeho podávání nesmí být již znovu zahájeno (viz bod 4.3).

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a

eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci.

Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce.

Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

Izolované hypotenzní reakce

Podání přípravku Metamizole Noridem může vyvolat hypotenzní reakce (viz také bod 4.8).

Indikace jednorázové dávky přípravku Metamizole Noridem vyšší než 2 ml (odpovídající 1 000 mg monohydrátu sodné soli metamizolu) vyžaduje zvláště pečlivé posouzení, protože existuje podezření, že nealergický kritický pokles krevního tlaku je závislý na dávce.

Tyto reakce jsou pravděpodobnější po parenterálním podání, než po perorálním podání.

Riziko těchto reakcí je také zvýšené:

- při příliš rychlém intravenózním podání (viz bod 4.2),
- u pacientů se současnou hypotenzí, hypovolemií nebo dehydratací, nestabilním oběhem nebo s počínajícím oběhovým selháním (např. u pacientů s infarktem myokardu nebo polytraumatem),
- u pacientů s vysokou horečkou.

Proto je u těchto pacientů třeba stanovit indikaci zvláště pečlivě a je vyžadován přísný lékařský dohled. Ke snížení rizika hypotenzních reakcí mohou být nutná preventivní opatření (např. stabilizace oběhu).

U pacientů, u kterých nesmí dojít k poklesu krevního tlaku, tj. pacienti s těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo pacienti s významnou cerebrovaskulární stenózou, se smí přípravek Metamizole Noridem podávat pouze za přísného monitorování hemodynamických parametrů.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se smí přípravek Metamizole Noridem podávat pouze po přísném zhodnocení poměru přínosu a rizika a při dodržení příslušných bezpečnostních opatření (viz bod 4.2).

Vliv na laboratorní testy

U pacientů léčených metamizolem byla hlášena interference s laboratorními diagnostickými testy založenými na Trinderově reakci nebo na reakcích podobným Trinderově reakci (např. určení sérových hladin kreatininu, triacylglycerolů, HDL cholesterolu nebo kyseliny močové).

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,71 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací těchto léků s možným

snížením klinické účinnosti. Při současném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léku.

Při současném používání metamizolu a chlorpromazinu může dojít k těžké hypotermii.

Přidáním metamizolu k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu, a to především u starších pacientů. Je proto zapotřebí vyvarovat se podávání této kombinace.

Při současném podávání metamizolu může být snížena účinnost kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Proto má být metamizol používán s opatrností u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

O léčivých látkách ze skupiny pyrazolonů je známo, že může dojít k interakcím s perorálními antikoagulancii, kaptoprilem, lithiem a triamterenem, jakož i ke změnám účinnosti antihypertenziv a diuretik. Do jaké míry vede k těmto interakcím také metamizol, není známo.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů u těhotných žen vystavených metamizolu během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednotlivé dávky metamizolu podané během prvního a druhého trimestru mohly být akceptovány, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Použití během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (porucha funkce ledvin a uzávěr ductus arteriosus), a proto je používání metamizolu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě neúmyslného použití metamizolu během třetího trimestru mají být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány ultrazvukem a echokardiografií.

Metamizol prochází placentární bariérou.

U zvířat vyvolal metamizol reprodukční toxicitu, ale ne teratogenitu (viz bod 5.3).

Kojení

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve značném množství a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 hodin po podání dávky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při podávání doporučených dávek metamizolu není ovlivněna pacientova schopnost koncentrace a schopnost reagovat.

Jako preventivní opatření je však třeba alespoň při podávání vyšších dávek zvážit možnost ovlivnění a pacienti se mají vyhnout obsluhování strojů, řízení vozidel a dalším nebezpečným činnostem. To platí zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro stanovení četností nežádoucích účinků se používají následující kategorie:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné (< 1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie.
Velmi vzácné: agranulocytóza, včetně fatálních případů, trombocytopenie.
Není známo: aplastická anemie, pancytopenie, včetně fatálních případů.

Tyto reakce se mohou objevit i přesto, že byl metamizol podán v předchozích případech bez komplikací.

Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby. Projevuje se vysokou horečkou, zimnicí, bolestí v krku, obtížemi při polykání a zánětem úst, nosu, hrdla a genitální nebo anální oblasti. Tyto příznaky však mohou být u pacientů užívajících antibiotika minimální. Zduření lymfatických uzlin nebo sleziny je mírné nebo zcela chybí. Sedimentace krve je značně zrychlená, granulocyty jsou výrazně sniženy nebo zcela chybí. Obvykle, ale ne vždy, jsou zjištěny normální hodnoty hemoglobinu, erytrocytů a trombocytů (viz bod 4.4).

Pro zotavení je zásadní okamžité přerušení léčby. Proto se důrazně doporučuje okamžitě přerušit léčbu metamizolem a nečekat na výsledky laboratorních diagnostických testů, pokud dojde k neočekávanému zhoršení celkového stavu, horečka neustupuje nebo se vrací, nebo se objeví bolestivé slizniční změny, zejména v ústech, nose a hrdle.

Mezi typické příznaky trombocytopenie patří zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži nebo sliznicích.

Pokud se vyskytne pancytopenie, musí být léčba okamžitě ukončena a kompletní krevní obraz monitorován, dokud se nevrátí k normálním hodnotám (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce*,
Velmi vzácné: syndrom astmatu indukovaného analgetiky.
U pacientů se syndromem astmatu indukovaného analgetiky se intolerance typicky projevuje formou astmatického záchvatu,
Není známo: anafylaktický šok*.

* Tyto reakce se mohou vyskytnout zejména po parenterálním podání a mohou být závažné až život ohrožující, někdy i fatální. Mohou projevit i přesto, že používání metamizolu proběhlo již dříve bez komplikací.

Tyto reakce se mohou rozvinout během aplikace injekce nebo několik hodin poté. Obvykle se však objeví během první hodiny po podání. Mírnější reakce se typicky projevují kožními a slizničními příznaky (jako jsou svědění, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky), dyspnoí a méně často gastrointestinálními potížemi.

Mírnější reakce se mohou rozvinout do těžkých forem s generalizovanou urtikárií, těžkým angioedémem (včetně angioedému laryngu), těžkým bronchospasmem, srdeční arytmií, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhovým šokem.

V případě výskytu kožních reakcí musí být proto podávání metamizolu okamžitě ukončeno.

Srdeční poruchy

Není známo: Kounisův syndrom.

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenzní reakce během podání nebo po podání přípravku, které mohou mít farmakologickou příčinu a nemusí být doprovázeny jinými příznaky anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Taková reakce může vést k závažnému poklesu krevního tlaku. Rychlá intravenózní injekce zvyšuje riziko hypotenzní reakce.

Hyperpyrexie může také způsobit kritický pokles krevního tlaku v závislosti na dávce bez dalších příznaků hypersenzitivní reakce.

Gastrointestinální poruchy

Není známo: byly hlášeny případy gastrointestinálního krvácení.

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: fixní lékový exantém,

Vzácné: vyrážka (např. makulopapulózní vyrážka),

Velmi vzácné: Stevensův–Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN),

Není známo: poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova–Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: akutní zhoršení funkce ledvin, kdy se může velmi vzácně vyvinout proteinurie, oligurie nebo anurie a/nebo akutní selhání ledvin, akutní intersticiální nefritida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Injekce mohou způsobit bolest v místě vpichu a lokální reakce, které velmi vzácně mohou zahrnovat flebitidu.

Bylo hlášeno červené zbarvení moči, které může být způsobeno neškodným metabolitem metamizolu, kyselinou rubazonovou, která je přítomna v nízkých koncentracích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

V souvislosti s akutním předávkováním byly pozorovány nauzea, zvracení, bolest břicha, porucha funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. ve formě intersticiální nefritidy) a vzácněji centrálně nervové příznaky (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku, někdy progredující do šoku, a tachykardie.

Po velmi vysokých dávkách může vylučování kyseliny rubazonové způsobit červené zbarvení moči.

Terapeutická opatření při předávkování

Není známo žádné specifické antidotum pro metamizol. Bezprostředně po použití je možné se pokusit omezit další systémovou absorpci léčivé látky opatřeními primární detoxikace (např. výplach žaludku) nebo opatřeními navrženými k omezení absorpce (např. aktivní uhlí). Hlavní metabolit metamizolu (4-

N-methylaminoantipyrin) může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat celkové a specifické monitorování a léčbu na jednotce intenzivní péče.

Okamžitá opatření v případě závažných reakcí z přecitlivělosti (šoku)

Při prvních známkách (např. kožní reakce jako kopřivka a návaly horka, neklid, bolest hlavy, pocení, pocit na zvracení) musí být aplikace injekce ukončena. Kanyla má být ponechána v žíle nebo má být vytvořen žilní přístup. Kromě obvyklých opatření u naléhavých stavů, jako je udržování hlavy a horní poloviny těla v nízké poloze, udržování volných dýchacích cest a podávání kyslíku, může být nutné podat sympatomimetika, náhradu tekutin nebo glukokortikoidy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony,
ATC kód: N02BB02

Metamizol je derivát pyrazolonu a má analgetické, antipyretické a spasmolytické vlastnosti. Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některá data naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít kombinovaný centrální a periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metamizol je po perorálním podání zcela hydrolyzován na farmakologicky aktivní 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a je mírně vyšší po perorálním podání než po parenterálním podání. Současný příjem jídla nemá na kinetiku metamizolu žádný vliv.

Hlavní metabolit metamizolu, MAA, je dále metabolizován v játrech oxidací a demethylací s následnou acetylací.

Na klinické účinnosti se podílí především MAA a do jisté míry také metabolit 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Zdá se, že metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou farmakologicky neaktivní.

Je nutné si uvědomit, že u všech metabolitů je farmakokinetika nelineární. Klinický význam tohoto jevu není znám. Při krátkodobé léčbě je kumulace metabolitů málo významná.

Metamizol prochází placentární bariérou. Metabolity metamizolu se vylučují do mateřského mléka. Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Po intravenózním podání je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut. Po intravenózním podání je přibližně 96 % dávky označené radioaktivním izotopem vyloučeno v moči a přibližně 6 % ve stolici. Po jednorázové perorální dávce bylo identifikováno 85 % metabolitů vylučovaných močí. Z toho bylo 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA a 23 ± 4 % FAA. Po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla renální clearance 5 ± 2 ml/min u MAA, 38 ± 13 ml/min u AA, 61 ± 8 ml/min u AAA a 49 ± 5 ml/min u FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly 2.7 ± 0.5 hodin u MAA, 3.7 ± 1.3 hodin u AA, 9.5 ± 1.5 hodin u AAA a 11.2 ± 1.5 hodin u FAA.

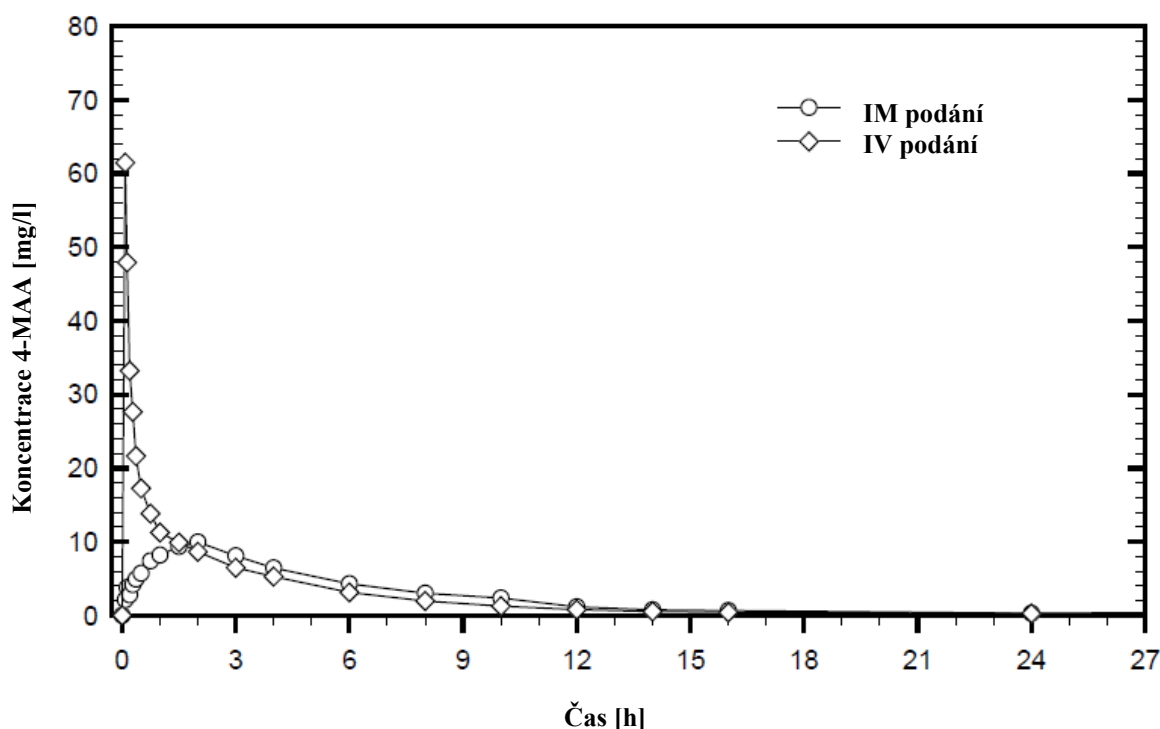
Biologická dostupnost

Studie biologické dostupnosti provedená u 12 subjektů v roce 1989 s roztokem podaným intramuskulárně ukázala, že ve srovnání s referenčním přípravkem (intravenózní podání během 2 minut) byla biologická dostupnost 4-MAA:

	IM podání (1 g)	IV podání (1 g)
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [mg/l]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Doba do dosažení max. plazmatické koncentrace (t_{max}) [h]	1,67 ± 0,69	0,09 ± 0,02
Plocha pod křivkou plazm. koncentrace v čase (AUC) [mg×h/l] (hodnoty jsou uvedeny jako průměr a směrodatná odchylka)	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1

Absolutní biologická dostupnost roztoku podaného intramuskulárně, měřená pomocí AUC pro plazmatické koncentrace 4-MAA, je 87 %.

Průměrné křivky plazmatických hladin ve srovnání s referenčním přípravkem v grafu závislosti koncentrace na čase:



Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce jater

Při léčbě starších pacientů AUC vzroste 2 až 3násobně. U pacientů s cirhózou jater po jednorázové dávce poločas MAA a FAA vzroste 3násobně, zatímco u AA a AAA se poločas ve stejné míře nezvýšil. U těchto pacientů je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek.

Porucha funkce ledvin

Dostupná data od pacientů s poruchou funkce ledvin naznačují, že eliminace některých metabolitů (AAA a FAA) je snížena. Proto je třeba se u těchto pacientů vyhnout podávání vysokých dávek.

Pediatrická populace

Děti vykazují rychlejší eliminaci metabolitů než dospělí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici jsou studie subchronické a chronické toxicity u různých druhů zvířat. Potkanům bylo podáváno 100 až 900 mg metamizolu na kg tělesné hmotnosti perorálně po dobu 6 měsíců. Při

nejvyšší dávce (900 mg/kg tělesné hmotnosti) bylo po 13 týdnech pozorováno zvýšení počtu retikulocytů a Heinz-Ehrlichových tělísek.

Metamizol byl podáván psům po dobu 6 měsíců v dávkách od 30 do 600 mg/kg tělesné hmotnosti. Při dávkách vyšších než 300 mg/kg tělesné hmotnosti byla pozorována hemolytická anemie závislá na dávce a funkční změny ledvin a jater.

Pro metamizol jsou k dispozici rozporuplné výsledky ze studií *in vitro* a *in vivo* ve stejných testovacích systémech.

V dlouhodobých studiích na potkanech nebyl prokázán žádný kancerogenní potenciál. Ve dvou ze tří dlouhodobých studií na myších byl při podávání vysokých dávek pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů.

Studie embryotoxicity na potkanech a králících neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při denní dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti, která ještě není toxická pro matku. U potkanů se embryoletální účinky vyskytly při dávkách v rozmezí dávek toxických pro matku. Denní dávky vyšší než 100 mg/kg tělesné hmotnosti vedly u potkanů k prodloužení březosti a zhoršení porodu se zvýšenou mateřskou a kojeneckou úmrtností.

Testy plodnosti ukázaly mírně sníženou míru březosti u rodičovské generace při dávce nad 250 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Plodnost generace F1 nebyla ovlivněna.

Metabolity metamizolu přecházejí do mateřského mléka. O jejich účincích na kojence nejsou k dispozici žádné zkušenosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
37% kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření/naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění s roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem Ringerova laktátu na koncentraci monohydrátu sodné soli metamizolu 45,45 mg/ml byla prokázána po dobu 2 hodin při teplotě 23–27 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, jestliže způsob otevření/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření/naředění jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření a/nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z čirého hnědého skla třídy I obsahující 2 ml nebo 5 ml injekčního/infuzního roztoku. Velikost balení: 5, 10 nebo 20 ampulek po 2 ml nebo 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Metamizole Noridem může být mísen s nebo naředěn roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem Ringerova laktátu.

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/250/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

04. 12. 2024