

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Analgin 500 mg/ml + 2 mg/ml + 0,02 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 500 mg sodné soli metamizolu, 2 mg pitofenon-hydrochloridu, 0,02 mg fempiverinium-bromidu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík 32,7 mg/ml, to odpovídá 1,423 mmol/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok (injekce)

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován u dospělých pacientů k léčbě kolikovitých bolestí žlučových a močových cest, tenesmů močového měchýře, bolestivých spasmů žaludku a střev, spastické dysmenorey a k tlumení spastických bolestí při instrumentálním vyšetření a po něm.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti a individuální odpovědi na přípravek Analgin. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti.

Dospělým mohou být jednorázově podány až 2 ml injekčního roztoku (odpovídá 1 000 mg metamizolu).

V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x 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	
> 53 kg	≥ 18 let	1,0-2,0*ml	500-1 000*mg	4,0-8,0*ml	2 000-4 000*mg

\* 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).

### *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 jater a ledvin*

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vysokým dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

### *Pediatrická populace*

Přípravek není určen pro děti a dospívající do 18 let věku.

### Způsob podání

Intravenózní injekcí, intravenózní infuzí, intramuskulární injekcí.

Aby se snížilo riziko hypotenzní reakce, musí být intravenózní injekce aplikována velmi pomalu.

## **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku,
- gravidita a laktace,
- poruchy krvevorbny a útlum kostní dřeně,
- akutní intermitentní porfyrie,
- hypertrofie prostaty (riziko retence moči),
- glaukom s uzavřeným úhlem,
- těžká srdeční insuficience,
- čerstvý infarkt myokardu,
- tachykardie,
- mechanické stenózy zažívacího traktu,
- megakolon,
- pacienti s vrozeným deficitem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy)
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny,
- porucha funkce kostní dřeně nebo onemocnění krvevorného systému.

## **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).

Vznikem astmatického záchvatu nebo anafylaktického šoku jsou ohroženi pacienti s anamnézou astmatu provokovaného nesteroidními antiflogistiky, chronické kopřivky nebo rinitidy. Uvedeným nežádoucím reakcím je možné předejít důkladnou lékovou anamnézou.

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s nízkým krevním tlakem, cirkulační nestabilitou a selhávající cirkulací při infarktu myokardu, při polytraumatu a rozvíjejícím se šoku.

#### Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a kompletní krevní obraz musí být monitorován, dokud se neupraví.

Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky svědčící o poruchách krve (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

#### 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 eozinofilií 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).

Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s myasthenia gravis.

V důsledku vylučování neúčinného metabolitu metamizolu - kyseliny rubazonové, barví se moč do červena.

#### 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.

#### Obsah sodíku

Přípravek Analgin injekční roztok obsahuje 32,7 mg sodíku v jednom ml injekčního roztoku, což odpovídá 1,63 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nevhodné je současné podávání antikoagulancií, perorálních antidiabetik, sulfonamidů a látek, které vyvolávají krevní dyskrázie.

Současné podání chlorpromazinu a metamizolu může vést k závažné hypotermii.

Při léčbě přípravkem Analgin se nedoporučuje požívat alkoholické nápoje, protože se potencuje účinek alkoholu.

Současné podání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxicitu methotrexátu.

Vzhledem k anticholinergnímu působení fempiverinu může dojít k aditivnímu účinku při současném podání s dalšími léky s anticholinergním účinkem.

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, methadonem, 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.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Není dostatek klinických dat o použití přípravku u těhotných žen.

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. 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. Metamizol prochází placentární bariérou.

Vzhledem k obsahu pifofenonu a fenpiverinu je přípravek Analgin kontraindikován během těhotenství.

### Kojení

Metabolity metamizolu a pifofenonu jsou vylučovány do mateřského mléka a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Vzhledem k obsahu pifofenonu a fenpiverinu je přípravek Analgin kontraindikován v období kojení.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Analgin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

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).

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Cévní poruchy	není známo	šok*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	astmatický záchvat
Vyšetření	není známo	zvýšená srdeční frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	agranulocytóza**, leukopenie, trombocytopenie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	není známo	vyrážka a jiné nespecifické kožní erupce, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Gastrointestinální poruchy	není známo	sucho v ústech, zácpa
Poruchy oka	není známo	porucha akomodace
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	obtížné močení
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy,

		žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4)
--	--	------------------------------------------------------------

\*může se projevit jako závrať, nevolnost, chladné končetiny, změna barvy kůže, mělké dýchání, pocit svírání hrudníku, náhlý pokles krevního tlaku,

\*\*spojená s horečkou, bolestivými afekcemi sliznic úst, krku, nosu, ale i v oblasti konečníku a genitálu.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Při otravě se objevují závratě, pocity stísněnosti, epileptiformní stavy, obrna dýchání a oběhový kolaps, zastřené vědomí, somnolence až kóma. V lehkých případech dochází ke zčervenání tváře, k suchosti sliznic, tachykardii, mydriáze, retenci moče, motorickému neklidu, zvýšené teplotě až ke stavu vyčerpání a spavosti. Otravu provázejí poruchy srdečního rytmu a kontraktility.

Léčba je symptomatická a podpůrná, zaměřená na udržení vitálních funkcí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Syntetická anticholinergika v kombinaci s analgetiky, pitofenon a analgetika

ATC kód: A03DA02

#### Mechanismus účinku

Přesný mechanismus a místo působení metamizolu nejsou do detailů objasněné. Předpokládá se, že působí kombinovaným centrálním a periferním účinkem. Centrální působení se vysvětluje inhibicí syntézy prostaglandinů, sekrecí histaminu a serotoninu ze žírných buněk thalamu. Periferní účinek se vysvětluje inhibicí syntézy prostaglandinů, jež senzitivizují nociceptory na působení algogenních mediátorů. Metamizol má navíc i přímý blokující vliv na zánětlivou hyperalgezií.

Pitofenon hydrochlorid je látka podobná papaverinu, působící spasmolyticky přímým účinkem na buňky hladkého svalu.

Fenpiverinium bromid je parasymptolytikum, jenž uvolňuje spazmy hladkého svalstva anticholinergickým účinkem na parasymptatická zakončení a slabým ganglioplegickým účinkem, působícím na nervové impulzy v synapsích vegetativního nervstva.

V přípravku se kombinují analgetické a spasmolytické účinky metamizolu se spasmolytickými účinky pitofenonu a fenpiverinu. Výsledkem je spasmooanalgetický účinek.

Nástup účinku lze očekávat 30 minut po parenterálním podání.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Distribuce a biotransformace

Po intravenózním podání je možno dokázat v plazmě nezměněný metamizol jen po krátkou dobu, protože se rychle mění hydrolyzou na 4-methylaminoantipyrin (4-MAA). Vrcholovou koncentraci v plazmě dosáhne za 1,2 - 2 hodiny.

4-MAA se v játrech biotransformuje na 4-formylaminoantipyrin a 4-aminoantipyrin (4-AA), jenž se dále metabolizuje na 4-acetylaminoantipyrin. Analgeticky účinný je 4-MAA a 4-AA.

Na bílkoviny plazmy se váže asi 60 % metamizolu a jeho metabolitů. Distribuční objem je asi 1,15 l/kg.

Po intravenózním podání pitofenonu je dosaženo maximální koncentrace v plazmě přibližně za 30 min.

#### Eliminace

Poločas 4-AA je u rychlých metabolizátorů 3,8 hodiny a u pomalých metabolizátorů 5,5 hodin.

Maximum metamizolu se vyloučí močí v prvních 24 hodinách. Do 7 dní se po i.v. aplikaci vyloučí 96 % podaného léčiva.

U geriatrických zdravých dobrovolníků (73 až 90letých) byl výrazně prodloužen poločas a snížena celková clearance 4-MAA.

V třetím trimestru gravidity se snižuje exkrece a prodlužuje se poločas metamizolu. Příčinou je redukováná kapacita biotransformace. Koncentrace v mateřském mléce koreluje s plazmatickými hladinami metabolitů. 48 hodin po jednorázovém podání se v mléce nenachází žádný metabolit.

U pacientů s chronickou renální insuficiencí je prodloužen poločas 4-MAA, jeho celková a renální clearance.

Pacienti s cirhózou, steatózou, chronickou hepatitidou mají redukovanou exkreci metabolitů a prodlouženou eliminaci metamizolu.

Poločas pitofenonu je přibližně 1,8 hod.

Za 9 dní 95 % i.v. podaného pitofenonu je vyloučeno močí, 85 % dávky je vyloučeno během prvních 8 hodin. 3,3 % přijaté dávky se vylučuje stolicí.

Farmakokinetické údaje fempiverinu u lidí nejsou známy.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek je inkompatibilní s indigokarmínem, proto se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: ampulky z hnědého skla, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 5 ampulek po 5 ml

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Likvidace:

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení s přípravkem:

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BB Pharma, a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

73/760/92-S/C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 10. 2020

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 2. 2026