

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Krka 500 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje metamizolum natricum monohydricum 500 mg.

Jedna ampule se 2 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje metamizolum natricum monohydricum 1 000 mg.

Jedna ampule s 5 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje metamizolum natricum monohydricum 2 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Injekční/infuzní roztok je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Akutní silná posttraumatická nebo pooperační bolest
- Koliky
- Nádorová bolest
- Jiná akutní nebo chronická silná bolest, pokud je jiná léčba kontraindikována
- Vysoká horečka, která neodpovídá na jinou léčbu

Parenterální podání je indikováno pouze v případě, pokud enterální podání není možné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi pacienta na léčbu přípravkem Metamizol Krka. 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 užít až 1 000 mg.

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

Nástup účinku lze očekávat 30 minut po parenterálním podání.

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

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 let	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 let	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 let	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 let	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 let	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
>53	≥15 let	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

* 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).

Přípravek Metamizol Krka injekční/infuzní roztok se nedoporučuje podávat kojencům mladším 3 měsíců. K dispozici jsou jiné lékové formy, které jsou vhodnější pro dávkování u kojenců mladších 3 měsíců.

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění. V případě dlouhodobější léčby přípravkem Metamizol Krka je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz, včetně diferenciálního krevního obrazu.

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 jater a ledvin

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.

Způsob podání

Přípravek Metamizol Krka je určen k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání.

Při intramuskulárním podání je třeba roztok ohřát na tělesnou teplotu.

Opatření, která je třeba učinit při podávání léčivého přípravku

Je-li podána jednotlivá dávka větší než 2 ml přípravku Metamizol Krka (odpovídá 1000 mg metamizolum natriicum monohydricum), musí být indikace důkladně zvážena a pacient musí mít zvláštní péči, protože existuje podezření, že kritický pokles krevního tlaku nealergického původu je závislý na dávce.

Při parenterálním podání přípravku Metamizol Krka musí pacient ležet a musí být pod přísným lékařským dohledem.

Z důvodu snížení rizika hypotenzní reakce na minimum a k zajištění možnosti okamžitého přerušení podání injekce při prvních známkách anafylaktické/anafylaktoidní reakce, musí být intravenózní injekce aplikována velmi pomalu, tj. nejvýše 1 ml (500 mg metamizolum natriicum monohydricum) za minutu.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (týká se také pacientů, u kterých se po podání těchto látek objevila např. agranulocytóza) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce (např. urtikarie, rinitida, angioedém) na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen,
- porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo porucha hematopoézy,
- vrozený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko vyvolání porfyrické ataky),
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6),
- stávající hypotenze a nestabilní hemodynamika.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Metamizol Krka obsahuje pyrazolonový derivát metamizolu a je spojován se vzácným, ale život ohrožujícím rizikem šoku a agranulocytózy (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktoidní reakce po podání přípravku Metamizol Krka, je riziko vzniku podobných reakcí na jiná, nenarkotická analgetika obzvláště vysoké.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce (např. agranulocytóza) na přípravek Metamizol Krka, je riziko vzniku podobných reakcí na jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny obzvláště vysoké.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce na jiné pyrazolony, pyrazolidiny nebo jiná nenarkotická analgetika, je také riziko vzniku podobných reakcí na přípravek Metamizol Krka obzvláště vysoké.

Agranulocytóza

V případě neutropenie ($< 1\ 500$ neutrofilů/mm³) musí být léčba okamžitě přerušena a je nezbytné neprodleně sledovat celkový krevní obraz až do návratu k původním hodnotám.

Pacienti musí být informováni, aby ihned přerušili léčbu a navštívili svého lékaře, objeví-li se jakékoliv z následujících známek a příznaků: neočekávané zhoršení celkového stavu (jako je horečka, zimnice, bolest v krku, potíže s polykáním), přetrvávající nebo znovu se vracející horečka a bolestivé změny sliznic, zejména v oblasti úst, nosu a krku nebo v oblasti genitálií nebo konečníku. Podávání přípravku Metamizol Krka musí být okamžitě přerušeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být ukončena ještě před tím, než budou k dispozici výsledky laboratorních testů (viz bod 4.8).

Trombocytopenie

Pokud se vyskytnou příznaky trombocytopenie, jako je zvýšená tendence ke krvácení a petechie na kůži a sliznicích (viz bod 4.8), musí být podávání přípravku Metamizol Krka okamžitě ukončeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Léčba musí být ukončena ještě před tím, než budou k dispozici výsledky laboratorních testů.

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví k normálu (viz bod 4.8). Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby objeví známky a příznaky nasvědčující poruchám krve (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání přípravku Metamizol Krka je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.2 „Opatření, která je

třeba učinit při podávání léčivého přípravku“).

Riziko vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na přípravek Metamizol Krka je výrazně zvýšené u pacientů:

- s astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie/angioedém (viz bod 4.3)
- s bronchiálním astmatem, zejména u pacientů se současnou rinosinuitidou a nosními polypy
- s chronickou urtikarií
- s přecitlivělostí na barviva (např. tartrazin) nebo na konzervační látky (např. benzoáty)
- s přecitlivělostí na alkohol, tj. pacienti reagující již na malé množství alkoholických nápojů kýcháním, slzením a výrazným zarudnutím obličeje. Alkoholová intolerance může být příznakem dříve nerozpoznaného syndromu analgetického astmatu (viz bod 4.3).

Anafylaktický šok se vyskytuje hlavně u citlivých pacientů. Proto je nutná opatrnost u astmatických nebo atopických pacientů.

Před podáním přípravku Metamizol Krka je třeba odebrat podrobnou anamnézu. U pacientů, u nichž je shledáno zvláštní riziko anafylaktoidních reakcí, smí být přípravek Metamizol Krka podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby (viz také bod 4.3). Jestliže se i za těchto okolností přípravek Metamizol Krka podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí život ohrožujícího stavu.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s podáváním metamizolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Objeví-li se známky nebo příznaky SJS či TEN (jako je progresivní kožní vyrážka, často s puchýři a slizničními lézemi), musí být léčba přípravkem Metamizol Krka okamžitě ukončena a nesmí být nikdy znovu zahájena.

Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích těchto reakcí a zejména v prvních týdnech léčby je nutná pečlivá kontrola.

Izolované hypotenzní reakce

Metamizol může vyvolat hypotenzní reakce (viz také bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce a jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání.

Riziko takových reakcí je navíc zvýšeno:

- jestliže se intravenózní injekce podává příliš rychle (viz bod 4.2),
- u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolemií nebo dehydratací, s nestabilním oběhem nebo počínajícím oběhovým selháním (např. u pacientů s infarktem myokardu nebo polytraumatem),
- u pacientů s vysokou horečkou.

Z tohoto důvodu je u těchto pacientů třeba pečlivě stanovit diagnózu a je třeba je pečlivě monitorovat. Ke snížení rizika vzniku hypotenzní reakce může být nutné zavést preventivní opatření (např. stabilizaci oběhu).

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.

U pacientů, u nichž nesmí dojít k poklesu krevního tlaku tj. pacienti s těžkým koronárním onemocněním srdce nebo pacienti s významnou stenózou cév zásobujících mozek, se smí přípravek Metamizol Krka podávat pouze tehdy, kdy jsou pečlivě monitorovány hemodynamické parametry.

Přípravek Metamizol Krka má být pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik a po zavedení vhodných preventivních opatření (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v 1 ml injekčního/infuzního roztoku, což odpovídá 1,635 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Interference s laboratorními testy

Během léčby metamizolem byla hlášena interference s laboratorními testy, které používají Trinderovu, případně jí podobnou reakci (např. při určení sérové koncentrace kreatininu, triacylglycerolů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

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.

Souběžné podávání metamizolu a chlorpromazinu může vést k těžké hypotermii.

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

Při souběžném podávání metamizolu může být snížena účinnost kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

Metamizol může způsobit snížení koncentrace bupropionu v krvi. Proto je třeba opatrnosti při souběžném podávání bupropionu a metamizolu.

Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů jsou známy svou schopností interagovat s perorálními antikoagulanty, kaptoprilem, lithiem a triamterenem a ovlivňovat účinnost antihypertenziv a diuretik. Nebylo stanoveno, do jaké míry tyto interakce způsobuje také metamizol.

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 jednorázové 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. Přestože je metamizol pouze slabým inhibitorem syntézy prostaglandinů, nelze vyloučit možnost perinatálních komplikací způsobených snížením agregace destiček u matky a dítěte.

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, zejména při podávání vyšších dávek, je třeba vzít v úvahu možnost ovlivnění a tudíž pacienti v takovém případě nemají řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, ani provádět jiné rizikové činnosti. Toto platí zejména při kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené četnosti výskytu byly stanoveny podle následující konvence:

- 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)

	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému* ¹		Leukopenie.	Agranulocytóza, včetně fatálních případů, trombocytopenie.	Aplastická anémie, pancytopenie, včetně fatálních případů.
Poruchy imunitního systému* ³		Anafylaktické/anafylaktoidní reakce*	Syndrom astmatu indukovaného analgetiky. U pacientů se syndromem analgetického astmatu se intolerance typicky projevuje formou astmatických záchvatů.	Anafylaktický šok* ²

Srdeční poruchy				Kounisův syndrom.
Cévní poruchy	Hypotenzní reakce během podání nebo po podání přípravku, které mohou být farmakologického původu a nemusí být doprovázeny dalšími známkami anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce. Taková reakce může vést k závažnému poklesu krevního tlaku. Rychlá intravenózní injekce zvyšuje riziko hypotenzní reakce. ^{*4}			
Gastrointestinální poruchy				Byly hlášeny případy gastrointestinálního krvácení.
Poruchy jater a žlučových cest				Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Fixní lékový exantém.	Vyrážka (např. makulopapulární exantém).	Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (léčba musí být přerušena, viz bod 4.4).	
Poruchy ledvin a močových cest			Akutní zhoršení funkce ledvin (proteinurie, oligurie, anurie)	

			nebo akutní selhání ledvin), akutní intersticiální nefritida.	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest a lokální reakce v místě vpichu (někdy zahrnující flebitidu). Může dojít k červenému zabarvení moči, což může být způsobeno neškodnou kyselinou rubazonovou, (metabolit metamizolu), která je přítomna ve velmi nízkých koncentracích.	

*¹ Tyto účinky se mohou také objevit v případě, kdy se při předchozím podání metamizolu žádné komplikace neobjevily. Existují některé důkazy, že riziko vzniku agranulocytózy se zvyšuje, pokud je metamizol podáván déle než jeden týden. Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli v průběhu léčby. Je charakterizována vysokou horečkou, zimnicí, bolestí v krku, potížemi s polykáním stejně jako zánětem v oblasti úst, nosu, hltanu a konečníku. U pacientů užívajících antibiotika však mohou být tyto příznaky minimální. Lymfatické uzliny nebo slezina jsou zvětšeny málo nebo vůbec. Rychlost sedimentace erytrocytů je výrazně zvýšena, granulocyty jsou výrazně sníženy nebo chybí úplně. Hodnoty hemoglobinu, erytrocytů a trombocytů jsou obvykle, ale ne vždy, v normě (viz bod 4.4). Pro uzdravení je nutné ihned léčbu ukončit. Z tohoto důvodu se důrazně doporučuje, aby byl přípravek Metamizol Krka okamžitě vysazen, aniž by se čekalo na výsledky laboratorních vyšetření, pokud dojde k neočekávanému zhoršení celkového stavu, přetrvává nebo se znovu objeví horečka, nebo pokud se objeví bolestivé změny na sliznici (hlavně v oblasti úst, nosu a hltanu). Objeví-li se pancytopenie, léčba musí být okamžitě přerušena a kompletní krevní obraz kontrolován, dokud nedojde k jeho normalizaci (viz bod 4.4).

*² K těmto reakcím na léčivé přípravky může dojít během aplikace injekce, bezprostředně po jejím podání nebo se mohou rozvinout i několik hodin poté. Ve většině případů se však vyskytují během první hodiny po podání. Mírnější reakce mají obvykle formu kožních a slizničních reakcí (např. svědění, pálení, zarudnutí, kopřivka, otok), dušnost a zřídka gastrointestinální potíže. Takové mírné reakce se mohou stát závažnými s generalizovanou kopřivkou, těžkým angioedémem (včetně edému hrtanu), závažným bronchospasmem, srdečními arytmiemi, poklesem krevního tlaku (někdy také s předchozím zvýšením krevního tlaku) a oběhovým šokem. Pokud se vyskytnou kožní reakce, musí být přípravek Metamizol Krka okamžitě vysazen.

*³ Tyto reakce mohou být závažné a život ohrožující, zejména po parenterálním podání kdy mohou být až fatální. Mohou se objevit i přes předchozí opakované použití metamizolu bez komplikací.

*⁴ Kritický pokles krevního tlaku závislý na dávce se může, bez dalších ukazatelů hypersenzitivní reakce, vyskytnout také u hyperpyrexie.

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

Symptomy

Po akutním předávkování byly hlášeny reakce jako nauzea, zvracení, bolest břicha, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. ve formě intersticiální nefritidy), vzácně příznaky centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku, někdy progredující do šoku a tachykardie.

Po velmi vysokých dávkách může exkrece kyseliny ribazonové způsobit červené zbarvení moči.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Bezprostředně po požití metamizolu 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 (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou.

Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat obecnou a specifickou intenzivní léčbu a monitorování.

Okamžitá opatření v případě závažné hypersenzitivní reakce (šoku)

Aplikace injekce musí být ukončena při prvních známkách hypersensitivity (např. kožní reakce jako je kopřivka a zarudnutí, neklid, bolest hlavy, záchvaty pocení, nauzea). Je třeba zajistit žilní přístup. Kromě běžných pohotovostních opatření jako je Trendelenburgova pozice, udržení průchodnosti dýchacích cest a podání kyslíku, může být zapotřebí podání sympatomimetik, expandérů objemu nebo glukokortikoidů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony

ATC kód: N02BB02.

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některé údaje naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít jak centrální tak periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metamizol je po perorálním podání zcela hydrolyzován na farmakologicky účinný 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je asi 90% a po perorálním podání je o něco vyšší než po parenterálním podání. Souběžné požití jídla nemá významný vliv na kinetiku metamizolu.

Hlavní metabolit metamizolu, MAA, je dále metabolizován v játrech oxidací a demetylací, následovanou acetylací.

Klinická účinnost závisí převážně na MAA, ale do jisté míry se na ní podílí také metabolit 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA.

Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou zřejmě

farmakologicky neaktivní.

Je třeba poznamenat, že farmakokinetika všech metabolitů je nelineární. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Kumulace metabolitů při krátkodobé léčbě je nevýznamná.

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. Přibližně 96 % intravenózní dávky značené radioaktivním izotopem bylo vyloučeno močí a asi 6 % stolicí. Po jednorázové perorální dávce bylo identifikováno 85 % metabolitů vylučovaných močí. Z toho bylo 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA, 23 % ± 4 % FAA. Renální clearance po jediné perorální dávce 1 g metamizolu byla 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. Související plazmatické poločasy byly 2,7 ± 0,5 hod u MAA, 3,7 ± 1,3 hod u AA, 9,5 ± 1,5 hod u AAA a 11,2 ± 1,5 hod u FAA.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce jater

Při léčbě starších pacientů se AUC zvýšila 2 až 3násobně. Po jednorázovém perorálním podání se poločas MAA a FAA u pacientů s cirhózou jater 3násobně prodloužil, zatímco poločas AA a AAA se na stejný rozsah nezvýšil. U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin naznačují sníženou rychlost vylučování některých metabolitů (AAA a FAA). U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

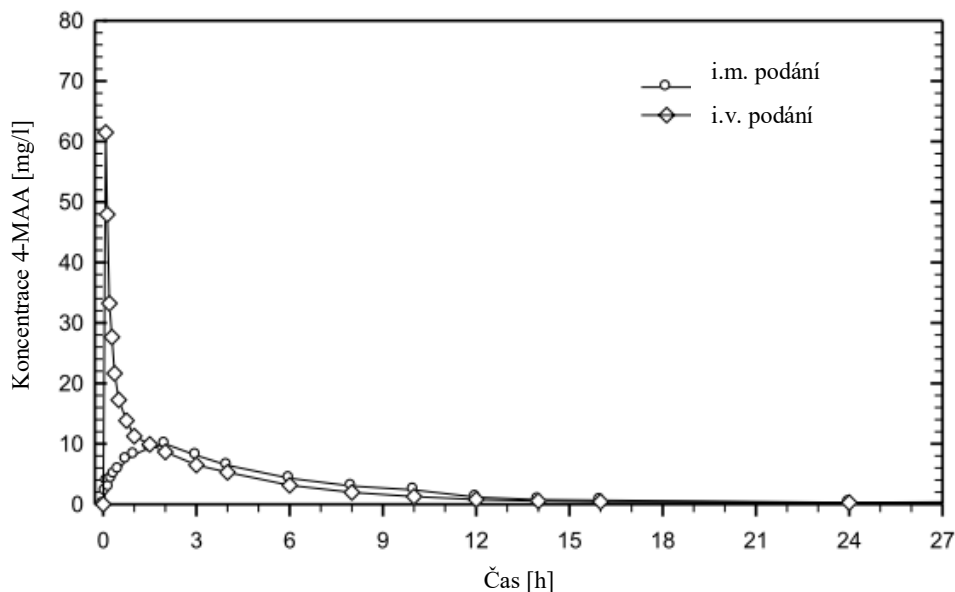
Biologická dostupnost

Výsledky 4-MAA ze studie biologické dostupnosti provedené v roce 1989 u 12 subjektů s i.m. roztokem ve srovnání s referenčním přípravkem (i.v. podání po dobu 2 minut) byly následující:

	i.m. podání (1 g)	i.v. podání (1 g)
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [mg/l]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) [h]	1,67 ± 0,69	0,009 ± 0,02
Plocha pod křivkou koncentrace-čas (AUC) [mg x h/l] (hodnoty uvedené jako střední a standardní odchylka)	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1

Absolutní biologická dostupnost i.m. roztoku, měřeno jako AUC plazmatické koncentrace 4-MAA, je 87 %.

Průměrné profily plazmatické hladiny ve srovnání s referenčním přípravkem jsou uvedeny na grafu závislosti koncentrace na čase:



Pediatrická populace

Eliminace metabolitů je rychlejší u dětské populace než u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

Studie subchronické a chronické toxicity byly provedeny u různých živočišných druhů. Potkanům byla perorálně podávána dávka 100-900 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při podávání nejvyšší dávky (900 mg/kg tělesné hmotnosti) bylo po 13 týdnech pozorováno zvýšení počtu retikulocytů a Heinzových tělísek.

Psům byl metamizol podáván v dávkách 30-600 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při dávkách vyšších než 300 mg/kg tělesné hmotnosti byla pozorována na dávce závislá hemolytická anémie a poruchy funkce jater a ledvin.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Studie mutagenity *in vitro* a *in vivo* poskytly rozporuplné výsledky.

Dlouhodobé studie u potkanů neprokázaly tumorogenní potenciál. Ve 2 ze 3 dlouhodobých studií u myší bylo při vysokých dávkách pozorováno zvýšení incidence hepatocelulárního adenomu.

Reprodukční toxicita

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při denních dávkách 100 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla dávka pro matku netoxická. U potkanů se embryoletální účinky vyskytly při dávkách toxických pro matku. Denní dávky vyšší než 100 mg/kg tělesné hmotnosti vedly u potkanů k prodloužení gestace a k porodním komplikacím se zvýšenou mortalitou samic i mláďat.

Studie fertility prokázaly u rodičovské generace mírně snížené procento zabřeznutí při denních dávkách nad 250 mg/kg tělesné hmotnosti. Fertilita F1 generace nebyla ovlivněna.

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka. Neexistují zkušenosti týkající se účinku na kojence.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

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

2 roky

Po prvním otevření a/nebo naředění má být léčivý přípravek použit okamžitě.

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 po prvním otevření a/nebo naředění léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule jsou označeny bílým bodem, žlutým a červeným kroužkem (jantarově hnědé sklo, Ph. Eur. třída I): 5, 10, 20, 25, 50 nebo 100 ampulí po 2 ml injekčního/infuzního roztoku, balených do blistru (PVC//Al), v krabičce.

Ampule jsou označeny bílým bodem a žlutým kroužkem (jantarově hnědé sklo, Ph. Eur. třída I): 5, 10, 20, 25, 50 nebo 100 ampulí po 5 ml injekčního/infuzního roztoku, balených do blistru (PVC//Al), v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Metamizol Krka může být smíchán nebo naředěn roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), roztokem NaCl 9 mg/ml (0,9%), Ringerovým laktátem nebo Ringerovým roztokem.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/536/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 4. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).