

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Novalgin injekce**

**Novalgin tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Metamizolum natricum monohydricum

Novalgin injekce: 500 mg v 1 ml injekčního roztoku

Novalgin tablety: 500 mg v 1 potahované tabletě

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok: čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

Potahované tablety: téměř bílé, podlouhlé bikonvexní potahované tablety bez půlící rýhy s označením "OEP" na jedné straně

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Silná akutní nebo chronická bolest.

Horečka nereflektující na jinou léčbu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a způsob podání závisí v zásadě na požadovaném analgetickém účinku a stavu pacienta. V mnoha případech je perorální podání dostačující k dosažení uspokojivé analgezie.

Tam, kde je vyžadován rychlý nástup analgetického účinku nebo perorální podání není indikováno, se doporučuje intravenózní nebo intramuskulární podání.

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí.

Pokud je zvažováno parenterální podání u dětí ve věku mezi 3 a 11 měsíci, je třeba zdůraznit, že metamizol u těchto dětí smí být aplikován výhradně intramuskulárně.

U dospělých je jednotlivá dávka 8 - 16 mg/kg tělesné hmotnosti pro perorální podání a 6 - 16 mg/kg tělesné hmotnosti pro parenterální podání.

Pro léčbu horečky u dětí je většinou dostačující dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

U všech lékových forem lze očekávat nástup analgetického a antipyretického účinku 30 až 60 minut po podání. Doba trvání je obvykle asi 4 hodiny.

Pokud je účinek jednotlivé dávky nedostačující, nebo později, když analgetický účinek odeznívá, je možné opakované podání dávky až na maximální denní dávky uvedené níže v tabulce.

Protože hypotenzní reakce (následující) po injekci možná závisí na podané dávce, indikace pro parenterální podání jednotlivé dávky vyšší než 1 g metamizolu musí být velmi pečlivě zvažena. Viz také kapitola Způsob podání.

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky pro jednotlivé věkové a váhové skupiny, lékové formy a cesty podání:

Hmotnost (věk)	Tablety (počet)	Injekční roztok i.v.	Injekční roztok i.m.
Dospělí a mladiství (ve věku nad 15 let)	Jednotlivá dávka: <u>1 až 2 tablety</u> Max.denní dávka: 4 x 2 tablety	Jednotlivá dávka: <u>2 - 5 ml</u> Max.denní dávka: 10 ml	
Děti 46 - 53 kg (13-14 let)		Jednotlivá dávka: <u>0.8 - 1.8 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 1.8 ml	
Děti 31 - 45 kg (10-12 let)		Jednotlivá dávka: <u>0.5 - 1.5 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 1.5 ml	
Děti 24 - 30 kg (7-9 let)		Jednotlivá dávka: <u>0.4 - 1 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 1 ml	
Děti 16 - 23 kg (4-6 let)		Jednotlivá dávka: <u>0.3 - 0.8 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 0.8 ml	
Děti 9 - 15kg (1-3 roky)		Jednotlivá dávka: <u>0.2 - 0.5 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 0.5 ml	
Kojenci 5 - 8 kg (3-11 měsíců)			Jednotlivá dávka: <u>0.1 - 0.2 ml</u> Max.denní dávka: 4 x 0.2 ml

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater se doporučuje vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože u těchto pacientů je rychlost eliminace metamizolu snížena. Avšak pro krátkodobou léčbu není snížení dávkování nutné. Nejsou žádné zkušenosti s dlouhodobou léčbou pacientů se selháním ledvin nebo jater.

U starších pacientů a u pacientů v celkově špatném zdravotním stavu je nutno počítat s možným zhoršením funkcí ledvin a jater.

## Způsob podání

Doporučuje se tablety polykat celé, bez kousání, s dostatečným množstvím vody (asi 1/2 sklenice).

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylakticko/anafylaktoidní reakce (viz kap. "Nežádoucí účinky") mohla být injekce přerušena a snížit riziko izolované hypotenze na minimum. Je nezbytné při parenterálním podání zajistit, aby pacient zůstal ležet a byl pod přísným lékařským dohledem. Navíc musí být v zájmu prevence hypotenzních reakcí intravenózní injekce aplikována velmi pomalu, tj. nejvýše 1 ml (500 mg metamizolu) za minutu.

## 4.3 Kontraindikace

Metamizol se nesmí podat pacientům

- s alergií na metamizol nebo jiné pyrazolony (např. phenazon, propyphenazon) nebo pyrazolidiny (např. phenylbutazon, oxyphenbutazon) včetně například předchozích zkušeností s agranulocytózou po podání některé z těchto látek
- s poruchou funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo poruchou hematopoézy
- s analgetickým astmatem nebo s analgetickou intolerancí typu urtikarie-angio-edém, tj. pacienti se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitis, angioedém) na salicyláty, paracetamol nebo jiná nenarkotická analgetika, např. diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen
- s alergií na kteroukoliv pomocnou látku přípravku
- s akutní intermitující hepatickou porfýrií (riziko vyvolání porfyrické ataky)
- s vrozeným defektem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy)

Kojenci ve věku do 3 měsíců nebo s tělesnou hmotností pod 5 kg (nedostatek vědecké dokumentace dostupné pro užití metamizolu u těchto dětí).

U kojenců ve věku mezi 3 až 11 měsíci nesmí být přípravek aplikován intravenózně.

Přípravek nesmí být aplikován parenterálně pacientům s hypotenzí nebo nestabilním oběhem.

Přípravek se nesmí užívat během třetího trimestru těhotenství a během kojení.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Varování:

**Agranulocytóza** vyvolaná metamizolem je porucha imunoalergického původu trvající minimálně jeden týden. Tyto reakce jsou velmi řídké, mohou být závažné a život ohrožující a mohly by být fatální. Nejsou závislé na dávce a mohou se objevit kdykoli během léčby. Pacienti by měli být informováni, aby ihned přerušili léčbu a navštívili svého lékaře, objeví-li se jakýkoli z následujících příznaků, který může souviset s neutropenií: horečka, zimnice, bolest v krku, vřed v ústní dutině.

V případě neutropenie ( $< 1\,500$  neutrofilů/mm<sup>3</sup>) by léčba měla být okamžitě přerušena a mělo by neprodleně být provedeno úplné stanovení počtu krvinek. Ten by měl být sledován až do návratu k původním hodnotám.

**Anafylaktoidní reakce:** Tyto reakce se vyskytují hlavně u citlivých pacientů. Metamizol by proto měl být předepisován s opatrností u astmatických nebo atopických pacientů (viz bod 4.3 Kontraindikace).

## **Upozornění:**

### ***Anafylaktické/anafylaktoidní reakce***

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí.

Značné riziko možnosti vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je u následujících pacientů (viz bod 4.3 Kontraindikace):

- Pacienti s bronchiálním astmatem, zejména se současnou polyposní rinitidou.
- Pacienti s chronickou urtikarií.
- Pacienti s přecitlivělostí k alkoholu, 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.
- Pacienti s přecitlivělostí na barviva (např. tartazine) nebo na konzervační přípravky (např. benzoáty).

Před podáním metamizolu je třeba provést podrobnou anamnézu. U pacientů, u nichž je sledováno zvláštní riziko anafylaktoidních reakcí, smí být metamizol podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému užítku. Jestliže se i za těchto okolností metamizol podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí šoku.

### ***Izolované hypotenzní reakce***

Podání metamizolu může vyvolat izolované hypotenzní reakce (viz také Nežádoucí účinky). Tyto reakce zřejmě závisí na dávce a jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání. Navíc je riziko těžkých hypotenzních reakcí tohoto typu zvýšeno,

- jestliže se intravenózní injekce podává rychle
- u pacientů s hypotenzí, objemovou deplecí nebo dehydratací, nebo s nestabilním objemem nebo s počínajícím oběhovým selháním
- u pacientů s vysokou horečkou.

U těchto pacientů musí být indikace stanovena zvláště pečlivě, a je-li i za těchto okolností metamizol podáván, je nutný přísný lékařský dohled. Jsou nezbytná preventivní opatření (stabilizace oběhu) ke snížení rizika těžké hypotenzní reakce.

U pacientů, u nichž je absolutně nezbytné se vyhnout snížení tlaku krve, tj. pacienti s těžkou koronární srdeční chorobou nebo pacienti s významnou stenózou cév zásobujících krev mozek, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování oběhových funkcí.

U pacientů s poškozením ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože je u těchto pacientů sníženo jeho vylučování.

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylakticko/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8 "Nežádoucí účinky") mohla být injekce přerušena a snížit riziko izolované hypotenzní reakce na minimum, **intravenózní injekce musí být aplikována velmi pomalu (nejvýše 1 ml za minutu).**

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

Metamizol může způsobit snížení sérových hladin cyklosporinu; hladina cyklosporinu musí být proto sledována, pokud je současně podáván metamizol.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Metamizol prochází placentární bariérou. Neexistuje žádný důkaz škodlivosti přípravku na lidský plod: metamizol neprokázal teratogenní účinky u potkanů a králíků a fetotoxicita byla sledována pouze při vysokých dávkách, které byly toxické pro březí samice. Je však nedostatek klinických dat pro užití přípravku během těhotenství u lidí.

Doporučuje se proto metamizol během prvního trimestru těhotenství neužívat vůbec a v druhém trimestru musí lékař pečlivě zvážit očekávaný užitek podání proti možnému riziku.

Přípravek se nesmí užívat během třetího trimestru těhotenství. Je to proto, že ačkoliv je metamizol pouze slabým inhibitorem syntézy prostaglandinu, nelze vyloučit možnost předčasného uzavěru ductus arteriosus Botalli a perinatálních komplikací se sníženou srážlivostí trombocytů u matky i dítěte.

#### Kojení

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka. Je nezbytné se proto vyhnout kojení během a po dobu 48 hodin po podání přípravku.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při doporučených dávkách metamizolu není ovlivněna pacientova schopnost reagovat a soustředit se. Pouze při vyšších dávkách může dojít ke zhoršení koncentrace nebo reakce, zejména v kombinaci s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); neznámé (nemohou být odhadnuty z dostupných dat).

##### Anafylakticko/anafylaktoidní reakce

Ve vzácných případech může metamizol vyvolat anafylakticko/anafylaktoidní reakce, které – velmi vzácně - mohou být těžké a život ohrožující. Mohou se projevit i přesto, že užívání metamizolu proběhlo již mnohokrát dříve bez komplikací.

Tablety: Takové reakce se mohou vyvinout okamžitě po užití metamizolu nebo několik hodin po něm; avšak obvykle se objeví během první hodiny po užití.

Injekční roztok: Tyto reakce se mohou rozvinout během aplikace injekce nebo několik hodin po ní; avšak obvyklé bývá, že se objeví během první hodiny po podání.

všechny lékové formy: Mírnější anafylakticko/anafylaktoidní reakce se 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 urtikarií, těžkým angioedémem (včetně larynx), těžkým bronchospasmem, srdeční arytmií, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku), a oběhovým šokem.

U pacientů se syndromem analgetického astmatu se tyto reakce projevují formou astmatického záchvatu.

##### Další kožní a slizniční reakce

Kromě výše uvedených kožních a slizničních projevů anafylakticko/anafylaktoidní reakcí, se mohou příležitostně objevit výsevy ("fixed drug eruption"), vzácně se může objevit vyrážka, v ojedinělých případech jako Stevens-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom.

### **Izolované hypotenční reakce**

Tablety: Občas se mohou po užití objevit izolované přechodné hypotenční reakce (možná farmakologicky vyvolané, bez dalších doprovodných známek anafylakticko/anafylaktoidní reakce); ve vzácných případech tyto reakce mají formu kritického poklesu krevního tlaku.

Injekční roztok: Občas se mohou po podání objevit izolované přechodné hypotenční reakce (možná farmakologicky vyvolané, bez dalších doprovodných známek anafylakticko/anafylaktoidní reakce); ve vzácných případech mají tyto reakce formu kritického poklesu krevního tlaku. Rychlá intravenózní injekce může zvýšit riziko takové hypotenční reakce.

### **Hematologické reakce**

Vzácně se může rozvinout leukopénie a velmi vzácně agranulocytóza nebo trombopénie. Tyto reakce jsou považovány za reakce imunologické povahy. Mohou se objevit i přesto, že byl přípravek již dříve mnohokrát užíván bez komplikací. Agranulocytóza může být život ohrožující a mohla by být i fatální.

Typické příznaky agranulocytózy zahrnují zánětlivé změny sliznic (např. orofaryngeální, anorektální, genitální), bolest v krku, horečku (která přetrvává nebo se znovu objeví). Avšak u pacientů užívajících antibiotika mohou být typické příznaky agranulocytózy minimální. Sedimentace erytrocytů je značně zvýšena, zatímco zvětšení lymfatických uzlin je mírné nebo žádné.

Mezi typické příznaky trombopénie patří zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži nebo slizničních membránách.

### **Další reakce**

Ve velmi vzácných případech, zvláště u pacientů s chorobou ledvin v anamnéze, může dojít k akutnímu zhoršení funkce ledvin (akutnímu selhání ledvin), v některých případech s oligurií, anurií nebo protenurií. V ojedinělých případech se může objevit akutní intersticiální nefritida.

Bolest a lokální reakce se mohou objevit v místě vpichu injekce. Ty mohou někdy zahrnovat i flebitidu.

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky předávkování**

Reakce jako nevolnost, zvracení, abdominální bolesti, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. s intersticiální nefritidou) a vzácněji centrálně nervové příznaky (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve (někdy progredující do šoku), také srdeční arytmie (tachykardie) byly hlášeny po akutním předávkování. Po velmi vysokých dávkách může exkrece neškodného metabolitu (ribazonová kyselina) způsobit červené zbarvení moče.

### **Léčba 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-methylaminoantipyridin, může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

## **5. Farmakologické vlastnosti**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Analgetica, antipyretica

ATC kód: N02BB02

Metamizol je nenávykové pyrazolové analgetikum s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některá data naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít kombinovaný centrální a periferní způsob účinku.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metamizolu a jeho derivátů není zcela prozkoumána, ale lze uvést následující informace:

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a je o něco vyšší po perorálním podání oproti intravenóznímu podání. Farmakokinetika MAA se významnou měrou nemění, je-li metamizol podán společně s jídlem.

Hlavně MAA, ale do jisté míry 4-aminoantipyrin (AA) se podílí na klinickém účinku. Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Zdá se, že metabolity 4-N acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) nemají klinický účinek. Je nutné si uvědomit, že u všech metabolitů je farmakokinetika nelineární. Vzhledem ke klinickému významu tohoto zjištění jsou nutné ještě další studie. Co se týká akumulace metabolitů u krátkodobé léčby, má malý klinický význam.

Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Po intravenózní dávce, je plazmatický poločas u metamizolu přibližně 14 minut. Přibližně 96 % intravenózní dávky označené radioaktivním izotopem bylo vyloučeno v moči a přibližně 6 % ve stolici. 85 % metabolitů jednorázové orální dávky, které se vyloučily v moči, bylo identifikováno. 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 ml ± 2 ml/min. u MAA, 38 ml ± 13 ml/min. u AA, 61 ml ± 8 ml/min. u AAA a 49 ml ± 5 ml/min. u FAA. Odpovídající 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.

U starších pacientů expozice (AUC) vzroste 2 až 3násobně. U pacientů s cirhózou jater, po jednorázové dávce poločas MAA a FAA vzroste 3násobně (10 hodin), zatímco u AA a AAA není nárůst zaznamenán.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin nebyli rozsáhle studováni. Dostupná data naznačují, že eliminace některých metabolitů (AAA a FAA) je snížena.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myši a potkanů: přibližně 4000 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně; přibližně 2300 mg metamizolu na kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg MAA na kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Známkami intoxikace byly tachypnoea, sedace a premortální konvulze.

### Chronická toxicita

Po období 4 týdnů byly snášeny intravenózní injekce metamizolu u potkanů (150 mg/kg tělesné hmotnosti denně) a u psů (50 mg/kg tělesné hmotnosti denně).

Studie chronické toxicity při perorálním podání byly prováděny u potkanů a psů po dobu 6 měsíců: Denní dávky až do 300 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti u psů nezpůsobily žádné příznaky intoxikace. Vyšší dávky u obou druhů způsobily chemické změny v séru a hemosiderózu v játrech a slezině; byly také zaznamenány příznaky anemie a toxicity kostní dřeně.

## **Mutagenita**

V literatuře byly popsány pozitivní i negativní výsledky. Avšak, in vitro a in vivo studie se specifikovaným Hoechst tříděným materiálem nepodaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

## **Kancerogenita**

Ve studiích doby života na potkanech a NMRI potkanech nebyly prokázány žádné karcinogenní účinky metamizolu.

## **Reprodukční toxicita**

Studie na potkanech a králících neindikují teratogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

injekce: voda na injekci

tablety: makrogol 4000, magnesium-stearát, hypromelosa, dihydrát sodné soli sacharinu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Injekční roztok může být naředěn v 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku NaCl nebo Ringerově roztoku. Avšak tyto roztoky musí být podány okamžitě, protože jejich stabilita je omezena.

Z důvodu možné inkompatibility nesmí být roztok metamizolu podán společně s jinými injekčními přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Novalgin injekce: 5 let

Novalgin tablety: 5 let.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Novalgin injekce: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Novalgin tablety: Uchovávejte při teplotě do 25<sup>0</sup>C.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Novalgin injekce: Ampulky z hnědého skla, vložka z plastické hmoty, krabička

Velikost balení: 5 x 5 ml, 10 x 2 ml

Novalgin tablety: Al/ PVC blistr, krabička.

Velikost balení: 20 tablet



**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Novalgin injekce: 07/448/00-C

Novalgin tablety: 07/447/00-C

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

Novalgin injekce: 6.9.2000/26.11.2008

Novalgin tablety: 6.9.2000/26.11.2008

**10. DATUM REVIZE**

9.2.2011