

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Algifen Neo 500 mg/ml + 5 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metamizolum natricum monohydricum 500 mg (odpovídá 443,1 mg metamizolu),
pitofenoni hydrochloridum 5 mg (odpovídá 4,55 mg pitofenonu) v 1 ml (= 27 kapek).

Pomocné látky se známým účinkem: oranžová žluť (E110), propylenglykol aj.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Popis přípravku: čirý, žlutooranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE**4.1 Terapeutické indikace**

Léčba spastických bolestí hladkého svalstva (spasmy trávicí trubice, žlučové a ledvinové koliky, tenesmy močového měchýře), spastické dysmenorey, spastické migrény a bolesti zubů. Spasmoanalgie před nebo po instrumentálním vyšetření a kontrola bolesti po malých operačních výkonech.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dětem a dospívajícím od 10 do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8–16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x denně v intervalech 6–8 hodin.

Nástup účinku lze očekávat 30–60 minut po perorálním podání.

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	počet kapek, který přibližně odpovídá	mg metamizolu	počet kapek, který přibližně	mg metamizolu

		jednotlivé dávce metamizolu		odpovídá maximální dávce metamizolu	
31–45	10–12 let	13–40	250–750	54–162	1 000–3 000
46–53	13–14 let	20–47	375–875	81–189	1 500–3 500
>53	≥ 15 let	27–54	500–1 000	108–216	2 000–4 000

Před instrumentálním vyšetřením se podávají jednorázově stejné dávky jako při bolestech, a to asi 45 minut před vlastním vyšetřením.

Zvláštní skupiny pacientů

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.

Pacienti s poruchou 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.

Způsob podání

Přípravek se nakape na lžičku nebo do malého množství tekutiny.

Algifen Neo je možno podávat v jakémkoli vztahu k jídlu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Suprese kostní dřeně, krevní dyskrázie v anamnéze, třetí trimestr těhotenství.

Nepodávat dětem mladším 10 let.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Velmi opatrně postupovat u pacientů se známou hypersenzitivou na pyrazolonové deriváty, acetylsalicylovou kyselinu nebo jiná nesteroidní antiflogistika, dále u anémie, intermitentní porfýrie, deficitu glukoso-6-fosfát dehydrogenázy, těžké renální nebo hepatální insuficience, hypertenze, při stavech s poklesem krevního tlaku nebo nestabilní cirkulaci, těžké srdeční nedostatečnosti, aktivní vředové chorobě žaludku či dvanáctníku, u mechanických stenóz trávicí trubice a glaukomu. Opatrnosti je třeba také u geriatrických pacientů pro zvýšené riziko projevů hepatotoxicity a nefrotoxicity a z důvodu možných závažných až fatálních důsledků ulcerace či krvácení z gastrointestinálního traktu.

Pro možnost vzniku akutní agranulocytózy (v 1 % případů) a vleklé neutropenie je třeba při léčbě přípravkem Algifen Neo sledovat krevní obraz, zvláště při klinických příznacích těchto komplikací.

Během léčby přípravkem Algifen Neo může být pozorováno zčervenání moče, způsobené vylučovaným metabolitem.

Při dlouhodobém podávání přípravku Algifen Neo je nebezpečí analgetické tolerance. Proto je přípravek určen jen ke krátkodobému použití.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na kyselinu acetylsalicylovou nebo ostatní nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) mohou být citliví i k jiným léčivům z této skupiny. Proto je třeba opatrnosti při podávání přípravku Algifen Neo pacientům, u kterých byla zaznamenána alergická reakce na jakékoli léčivo ze skupiny NSAID.

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.

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).

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,5 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje v 1 ml 150 mg propylenglykolu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

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.

Současné užívání přípravku Algifen Neo a **perorálních antikoagulancií** může vést k rychlému a přechodnému zvýšení jejich účinku, což se projevuje krvácením (zejména z gastrointestinálního traktu). Proto musí být monitorován protrombinový čas a v případě nutnosti upraveny dávky antikoagulačních léků. Riziko krvácení je i při kombinaci přípravku s **nízkomolekulárními hepariny**.

Při užívání přípravku Algifen Neo před operací hrozí zvýšená ztráta krve během operace a proto je nutno léčbu tímto přípravkem několik dnů před plánovaným termínem operace přerušit.

U nemocných užívajících **takrolimus** v rámci imunosupresivní terapie po transplantaci jater je zvýšeno riziko akutního selhání ledvin při současném užívání přípravku Algifen Neo. Proto se současná léčba přípravkem Algifen Neo nedoporučuje a to zejména u nemocných s dysfunkcí jater. Pokud je však užívání přípravku Algifen Neo nezbytně nutné, musí být monitorovány sérové hladiny kreatininu a množství vyloučené moče během současné léčby.

Při současné léčbě s **chlorpromazinem** může dojít k závažné hypotermii.

Při současném podávání **blokátorů kalciových kanálů** a přípravku Algifen Neo je zvýšené riziko krvácení z gastrointestinálního traktu. U nemocných musí být tedy sledován výskyt možných příznaků této komplikace, jako je slabost, nauzea a krev ve stolici.

Nevhodná je kombinace přípravku Algifen Neo s **kyselinou acetylsalicylovou nebo ostatními nesteroidními protizánětlivými látkami** pro vzájemné potencování toxicity vůči gastrointestinálnímu traktu (peptický vřed, perforace a krvácení z GIT).

Současné užívání přípravku Algifen Neo a **lithia** může vést k projevům lithiové toxicity (slabost, třes, žíznivost, konfuse) v důsledku zvýšení sérové hladiny lithia metamizolem. Proto je nezbytné monitorovat koncentrace lithia v séru po několik dnů od zahájení či ukončení terapie přípravkem Algifen Neo. Dále je nutné sledovat výskyt symptomů lithiové toxicity a v nezbytných případech snížit dávku lithia.

Metamizol může zvýšit hladinu **methotrexátu** v krvi a tím i jeho toxicitu (leukopenie, trombocytopenie, anémie, nefrotoxicita, ulcerace sliznic). Algifen Neo by proto měl být užíván v časovém odstupu 10 dnů od podání methotrexátu ve vysokých dávkách (dávky užívané při terapii nádorových onemocnění). Pokud je však současná léčba nezbytná, musí být u pacientů sledovány event. příznaky myelosuprese nebo gastrointestinální toxicity. Nízké dávky methotrexátu užívané současně s přípravkem Algifen Neo bývají zpravidla dobře tolerovány.

Při současném užívání **perorálních antidiabetik** ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny je zvýšeno riziko hypoglykémie. Proto musí být častěji monitorovány hladiny glukosy v krvi a případně i sníženy dávky těchto léků.

Nevhodné je současné užívání **sulfonamidů** (snížení jejich účinku) a **látek působících krevní dyskrázie**. Při současném užívání kontraceptiv je riziko selhání **kontraceptiva** v důsledku indukce enzymů.

Alterace laboratorních parametrů

Vzhledem k tomu, že Algifen Neo může způsobit krvácení z GIT, výsledky vyšetření stolice na okultní krvácení mohou být falešně pozitivní. Proto musí být léčba přípravkem Algifen Neo na 2 až 4 dny před tímto vyšetřením přerušena.

Interakce s potravou

Potrava způsobuje mírné změny v kinetice aktivního metabolitu metamizolu (4-methylaminoantipyrin, 4-MAA), které však nejsou klinicky relevantní. Algifen Neo je tedy možno užívat v jakémkoliv vztahu k jídlu (před jídlem, po jídle, event. mezi jídly).

Algifen Neo zvyšuje tlumivý účinek alkoholu na CNS. Proto je nutno během léčby vyloučit požívání alkoholických nápojů.

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

Přípravek má vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto by se tyto činnosti neměly během užívání přípravku Algifen Neo vykonávat.

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).

Následující nežádoucí účinky jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a následujících frekvencí 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).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie, agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaktický šok

Poruchy nervového systému:

Není známo: ospalost, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: závratě

Srdeční poruchy:

Není známo: palpitace

Cévní poruchy:

Není známo: hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus

Gastrointestinální poruchy:

Není známo: dyspepsie (nauzea, zvracení, zácpa)

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 tkáně:

Časté: vyrážka

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza

Není známo: nadměrné pocení, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Není známo: únava

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

Při předávkování se mohou dostavit závratě, bolesti v epigastriu, psychomotorický neklid, v těžších případech epileptické záchvaty, kardiogenní šok, apnoe. Může dojít ke kómatu.

Při léčbě se dodržují běžná opatření jako při otravách jinými léčivy. Léčba je symptomatická a podpůrná, zaměřená na udržení vitálních funkcí. Neexistuje specifické antidotum. Nedoporučuje se však vyvolávání emeze, a to z důvodu rizika deprese CNS a epileptických záchvatů. U nemocného je nutno udržovat volné dýchací cesty buď endotracheální intubací nebo umístěním do Trendelenburgovy polohy a polohy na levém boku. Výplach žaludku se provádí co nejdříve po požití léku, je možný i u komatózních pacientů. Dále se doporučuje opakované podávání aktivního uhlí. Při první dávce aktivního uhlí je možno aplikovat současně salinické laxativum nebo sorbitol. Při epileptickém záchvatu se podává diazepam nebo lorazepam. Pokud je záchvat neovladatelný nebo se vrací, doporučuje se aplikace fenobarbitalu nebo fenytoinu. Při hypotenzi se podávají i.v. tekutiny, v případě nutnosti dopamin nebo noradrenalin. U nemocného je nutné monitorovat tělní tekutiny, elektrolyty a acidobazickou rovnováhu. Pokud nedochází k ústupu symptomatologie ani při konvenční terapii, doporučuje se provedení hemoperfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: syntetická anticholinergika v kombinaci s analgetiky, ATC kód: A03DA02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku metamizolu spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů.

Metamizol inhibuje cyklooxygenázu, syntézu tromboxanu v destičkách, agregaci destiček indukovanou arachidonovou kyselinou a syntézu prostaglandinu E₁ a E₂. Je stejně účinným inhibitorem syntézy prostaglandinů jako kyselina acetylsalicylová. Účinky metamizolu mohou být jak periferní, tak centrální. Je známo, že metamizol působí na centrum pro regulaci teploty v hypotalamu a tím snižuje zvýšenou tělesnou teplotu.

Pitofenon patří mezi muskulotropní spasmolytika. Má tedy přímý relaxační účinek na hladké svalstvo.

Farmakodynamické účinky

Algifen Neo je kombinovaný spasmooanalgetický přípravek, obsahující nenarkotické analgetikum ze skupiny pyrazolonů – metamizol a spasmolyticky působící látku – pitofenon. Účinek nastupuje obvykle během 15 minut a trvá minimálně 4 hodiny.

Metamizol má výrazné analgetické, antipyretické a ve vysokých dávkách i antiflogistické účinky. Působí rovněž mírně spasmolyticky. V přípravku se využívá zejména jeho analgetické aktivity a také protizánětlivého a spasmolytického účinku tam, kde je bolest vyvolána některým z těchto faktorů.

Pitofenon je spasmolytikum s přímým účinkem na hladké svalstvo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorální aplikaci se metamizol neenzymaticky hydrolyzuje v tenkém střevě na aktivní metabolit 4-methylaminoantipyrin (4-MAA), který se po absorpci metabolizuje v játrech na sekundární aktivní metabolit 4-aminoantipyrin (4-AA) a inaktivní metabolity (4-formylaminoantipyrin – 4-FAA, 4-acetylaminoantipyrin – 4-AcAA). Absorpce 4-MAA není signifikantně ovlivněna potravou, proto je možno metamizol podávat jak bez potravy, tak s potravou. Maximální sérové hladiny 4-MAA jsou dosaženy 1-2 hodiny po perorálním podání. Vazba aktivních metabolitů na plazmatické bílkoviny je nízká (58% pro 4-MAA, 48% pro 4-AA). Distribuční objem 4-MAA je cca 40 l. Metabolity se vylučují převážně močí a jsou poměrně rychle eliminovány při hemodialýze. Z metabolitů jsou v moči v největší míře zastoupeny 4-FAA a 4-AcAA. Tři až sedm procent dávky se vylučuje jako 4-MAA a 5-7 % dávky jako 4-AA. Eliminační biologický poločas je 2-3 hodiny (pro 4-MAA) a 4-5 hodin (pro 4-AA). Oba aktivní metabolity pronikají do mateřského mléka, kde se nachází ve vyšší koncentraci než v séru.

Pitofenon se dobře resorbuje z trávicího traktu a snadno proniká buněčnými membránami; prochází hematoencefalickou i placentární bariérou. Destrukce v organismu probíhá především hydrolyzou v játrech. Metabolity se vylučují převážně ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Jsou známy údaje o akutní toxicitě metamizolu.

LD₅₀ (potkan, p. o.) = 5935 mg/kg, LD₅₀ (myš, p. o.) = 5369 mg/kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát sodné soli sacharinu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, aroma curacao, propylenglykol, dihydrát dinatrium-edetátu, oranžová žluť (E 110), čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla, s HDPE kapacím zařízením, bílý HDPE pojistný šroubovací uzávěr, krabička.

Velikost balení: 10 ml, 25 ml, 50 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, č.p. 305, PSČ 747 70 Opava-Komárov, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/166/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 5. 2001

Datum prodloužení registrace: 6. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.6.2023