

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metamizole Kalceks 500 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.
Jedna ampulka (2 ml) obsahuje 1000 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.
Jedna ampulka (5 ml) obsahuje 2500 mg monohydrátu sodnej soli metamizolu.

Jeden mililiter injekčného roztoku obsahuje 32,71 mg sodíka.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)
Číry, takmer bezfarebný až hnedasto-žltý roztok, prakticky bez častíc.
pH roztoku je 6,0-8,0 a osmolalita 0,550-0,850 Osmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná akútna alebo chronická bolesť.
Horúčka nereagujúca na inú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne podanie sa odporúča iba vtedy, ak perorálne podanie nie je vhodné (napr. počas vracania, porúch prehltnutia atď.). Treba vziať do úvahy skutočnosť, že parenterálne podanie je spojené s vyšším rizikom anafylaktických/anafylaktoidných reakcií. Zreteľný účinok možno očakávať 30 minút po parenterálnom podaní. Doba trvania účinku je zvyčajne približne 4 hodiny.

Dávkovanie

Dávkovanie a spôsob podania závisí od požadovaného analgetického účinku a od stavu pacienta. Dávkovanie sa určuje podľa intenzity bolesti alebo horúčky a individuálnej citlivosti odpovede na liek Metamizole Kalceks. Je nevyhnutné zvoliť najnižšiu dávku, ktorá potláča bolesť a horúčku.

V závislosti od maximálnej dennej dávky, jednorazová dávka môže byť podaná až 4-krát denne v intervaloch 6-8 hodín.

Dospelí a dospievajúci

Dospelým a dospievajúcim vo veku od 15 rokov (> 53 kg) môže byť podaných až 1 000 mg ako jednorazová dávka.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené odporúčané jednorazové dávky a maximálne denné dávky v závislosti od telesnej hmotnosti alebo veku:

Tabuľka 1

Telesná hmotnosť		Jednorazová dávka		Maximálna denná dávka	
kg	vek	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 mesiacov	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	400-1000
16-23	4-6 rokov	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 rokov	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 rokov	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 rokov	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 rokov	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

* V prípade potreby môže byť jednorazová dávka zvýšená na 5 ml (čo zodpovedá 2 500 mg metamizolu) a denná dávka na 10 ml (čo zodpovedá 5 000 mg metamizolu).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti, pacienti so zlým celkovým zdravotným stavom a pacienti so zníženým klírensom kreatinínu

U starších pacientov, pacientov so zlým celkovým zdravotným stavom a u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu, má byť dávka znížená, pretože eliminácia metabolitov metamizolu môže byť predĺžená.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Keďže rýchlosť eliminácie je pri poruche funkcie obličiek alebo pečene znížená, je potrebné sa vyhnúť viacsobným vysokým dávkam. Pri krátkodobom používaní nie je potrebná redukcia dávky. V súčasnosti nie sú dostatočné skúsenosti s dlhodobým používaním metamizolu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek.

Pediatrická populácia

Pre dávkovanie pozri tabuľku 1.

Deťom a dospievajúcim vo veku do 14 rokov môže byť podaných 8-16 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka. V prípade horúčky je dávka 10 mg metamizolu na kilogram telesnej hmotnosti obvykle postačujúca pre deti.

Spôsob podávania

Intravenózne, intramuskulárne podanie.

Je potrebné zabezpečiť prerušenie podávania injekcie s liekom pri prvých prejavoch anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8). Počas parenterálneho podania musí pacient ležať a zostať pod prísny lekársky dohľadom.

Aby sa minimalizovalo riziko hypotenznej reakcie, musí byť intravenózna injekcia podávaná veľmi pomaly, t.j. nie viac ako 1 ml (500 mg metamizolu) za minútu. Keďže nie je možné vylúčiť, že hypotenzná reakcia po podaní injekcie závisí od dávky, musia sa dôkladne zvážiť indikácie pre parenterálne podanie jednorazovej dávky väčšej ako 1 g metamizolu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na nežiaduce účinky nie je liek vhodný na dlhodobé podávanie (niekoľko mesiacov).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné pyrazolóny (napr. fenazón, propyfenazón) alebo pyrazolidíny (napr. fenylobutazón, oxyfenbutazón) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolom, inými pyrazolónmi alebo pyrazolidínmi;

- hypotenzia alebo nestabilná hemodynamika;
- porucha funkcie kostnej drene alebo ochorenia krvotvorného systému;
- analgetická astma alebo analgetická intolerancia typu urtikária-angioedém, t.j. pacienti so známym výskytom bronchospazmu alebo iných anafylaktoidných reakcií (napr. urtikária, rinitída, angioedém) po podaní salicylátov, paracetamolu alebo iných nenarkotických analgetík, napr. diklofenaku, ibuprofénu, indometacínu, naproxénu;
- akútna intermitentná hepatálna porfýria (riziko atakov porfýrie);
- vrodený deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy);
- tretí trimester tehotenstva.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Agranulocytóza

Liečba metamizolom môže spôsobiť agranulocytózu, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť aj po predchádzajúcom použití metamizolu bez komplikácií.

Agranulocytóza vyvolaná metamizolom je idiosynkratická nežiaduca reakcia. Nie je závislá od dávky a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, dokonca aj krátko po jej ukončení.

Pacienti musia byť poučení, aby prerušili liečbu a okamžite vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa objavia akékoľvek príznaky naznačujúce agranulocytózu (napr. horúčka, zimnica, bolesť hrdla a bolestivé zmeny sliznice, najmä v ústach, nose a hrdle alebo v genitálnej či análnej oblasti).

Ak sa metamizol užíva pri horúčke, niektoré príznaky vznikajúcej agranulocytózy môžu zostať nepovšimnuté. Podobne môžu byť príznaky maskované aj u pacientov liečených antibiotikami.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce agranulocytózu, je potrebné okamžite vykonať kompletný krvný obraz (vrátane diferenciálneho krvného obrazu) a počas čakania na výsledky musí byť liečba ukončená. Ak sa agranulocytóza potvrdí, liečba nesmie byť znovu obnovená (pozri časť 4.3).

Pancytopénia

V prípade výskytu pancytopénie sa liečba musí ihneď prerušiť a musí sa sledovať kompletný krvný obraz, pokiaľ sa nezlepší.

Pacienti musia byť upozornení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby metamizolom objavia prejavy a príznaky naznačujúce poruchy krvi (napr. celková slabosť, infekcia, pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť).

Závažné kožné reakcie

Pri liečbe metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous drug reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám.

Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré naznačujú tieto reakcie, metamizol sa má okamžite vysadiť a nesmie sa nikdy znovu začať podávať (pozri časť 4.3).

Anafylaktický šok

Vyskytuje sa najmä u senzitívnych pacientov, preto má byť metamizol u astmatických alebo atopických pacientov predpisovaný s opatnosťou (pozri časť 4.3).

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Pri výbere spôsobu podania je treba vziať do úvahy, že sa parenterálne podanie spája s vyšším rizikom anafylaktických/anafylaktoidných reakcií. Pri prvom prejave anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8) je potrebné prerušiť podávanie injekcie s liekom, aby sa riziko ojedinelej hypotenznej reakcie znížilo na minimum.

Zvlášť veľké riziko závažných anafylaktoidných reakcií na metamizol je najmä u týchto pacientov (pozri časť 4.3):

- pacienti s bronchiálnou astmou, najmä so sprievodnou polypóznou rinitídou;
- pacienti s chronickou žihľavkou;

- pacienti s precitlivosťou na alkohol, t.j. pacienti, ktorí reagujú aj na malé množstvo alkoholu kýchaním, slzením a výrazným sčervenaním tváre. Intolerancia alkoholu môže byť príznakom predtým nerozpoznaného syndrómu analgetickej astmy;
- pacienti s precitlivosťou na farbivá (napr. tartrazín) alebo konzervačné látky (napr. benzoáty).

Pred podaním metamizolu treba urobiť podrobnú anamnézu. V prípade pacientov so sklonom k anafylaktoidným reakciám sa môže metamizol podávať iba po starostlivom zvážení možných rizík a prínosov liečby. Ak je metamizol podávaný aj za týchto okolností, je potrebný prísny lekársky dohľad a musia byť prijaté opatrenia na zvládnutie možného šoku.

Ojedinelé hypotenzné reakcie

Podanie metamizolu môže spôsobiť ojedinelé hypotenzné reakcie (pozri časť 4.8). Tieto reakcie pravdepodobne závisia od dávky a častejšie sa vyskytujú po parenterálnom podaní. Navyše riziko závažných hypotenzných reakcií tohto typu vzrastá:

- ak sa intravenózna injekcia podáva rýchlo;
- u pacientov s hypotenziou, objemovou stratou alebo dehydratáciou, alebo s nestabilným obehom alebo začiatočným zlyhaním obehu;
- u pacientov s vysokou horúčkou.

Keďže nemožno vylúčiť, že hypotenzná reakcia po podaní injekcie metamizolu závisí od jeho dávky, indikácie pre parenterálne podanie jednorazovej dávky väčšej ako 1 g metamizolu musia byť dôkladne zvážené (pozri časť 4.2).

Použitie metamizolu u týchto pacientov sa musí riadne zvážiť a ak sa metamizol podáva aj za týchto okolností, vyžaduje sa prísny lekársky dohľad. Pre zníženie rizika hypotenzných reakcií sú potrebné preventívne opatrenia (hemodynamická stabilizácia).

U pacientov, u ktorých je absolútne nevyhnutné predchádzať akémukoľvek zníženiu krvného tlaku, t.j. pacienti so závažným ochorením koronárnych tepien alebo pacienti so závažnou stenózou tepien zásobujúcich mozog, môže byť metamizol podávaný iba za prísneho monitorovania obehových funkcií.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a/alebo pečene sa odporúča vyhnúť sa vysokým dávkam metamizolu, pretože rýchlosť eliminácie metamizolu je u týchto pacientov znížená (pozri časť 4.2). Je potrebné zabezpečiť veľmi pomalú intravenóznú aplikáciu injekcie (nie viac ako 1 ml za minútu) (pozri časť 4.2), aby bolo podávanie lieku prerušené pri prvom prejave anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8) a riziko ojedinelej hypotenznej reakcie bolo znížené na minimum.

Liekom indukované poškodenie pečene

U pacientov liečených metamizolom boli hlásené prípady akútnej hepatitídy prevažne hepatocelulárneho typu s nástupom niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začiatku liečby. Prejavy a príznaky zahŕňajú zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov v sére so žltackou alebo bez nej, často v súvislosti s inými hypersenzitívnymi liekovými reakciami (napr. kožná vyrážka, krvné dyskrázie, horúčka a eozinofília) alebo spojené s príznakmi autoimunitnej hepatitídy. Väčšina pacientov sa zotavila po ukončení liečby metamizolom; v ojedinelých prípadoch bola však hlásená progresia do akútneho zlyhania pečene vyžadujúca transplantáciu pečene. Mechanizmus poškodenia pečene indukovaného metamizolom nie je úplne objasnený, ale údaje naznačujú imunoalergický mechanizmus. Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene. U týchto pacientov sa má liečba metamizolom ukončiť a má sa vyšetriť funkcia pečene. U pacientov s epizódou poškodenia pečene počas liečby metamizolom, u ktorých nebola stanovená iná príčina poškodenia pečene, sa liečba metamizolom nemá znova začínať.

Metamizole Kalceks obsahuje sodík

V dennej dávke do 0,7 ml obsahuje tento liek menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa podáva denná dávka 0,8 ml alebo viac (zodpovedá viac ako 1 mmol sodíka), má sa vziať do úvahy toto: Tento liek obsahuje 32,71 mg sodíka na ml roztoku, čo zodpovedá 1,64 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetická indukcia metabolických enzýmov

Metamizol môže indukovať metabolické enzýmy vrátane CYP2B6 a CYP3A4.

Súbežné užívanie metamizolu s bupropiónom, efavirenzom, metadónom, valproátom, cyklosporínom, takrolimom alebo sertralínom môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie týchto liekov s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča pri súbežnom užívaní s metamizolom opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo hladina lieku sa má vhodným spôsobom monitorovať.

Metamizol môže zvýšiť hematotoxicitu metotrexátu, najmä u starších pacientov. Je nutné vyhnúť sa tejto kombinácii liekov.

Kombinácia metamizolu s kyselinou acetylsalicylovou môže mať za následok zníženie účinku kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa odporúča opatrnosť u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej ako prevenciu infarktu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné sú len obmedzené údaje o použití metamizolu u gravidných žien.

Na základe publikovaných údajov o gravidných ženách vystavených metamizolu počas prvého trimestra (n=568) nebol zistený žiaden dôkaz teratogénnych alebo embryotoxických účinkov. Vo vybraných prípadoch môžu byť jednorazové dávky metamizolu počas prvého a druhého trimestra prípustné, ak neexistujú žiadne ďalšie možnosti liečby. Avšak, vo všeobecnosti sa použitie metamizolu počas prvého a druhého trimestra neodporúča. Použitie počas tretieho trimestra je spojené s fetotoxicitou (porucha funkcie obličiek a predčasné uzavretie *ductus arteriosus*) a preto je použitie metamizolu počas tretieho trimestra tehotenstva kontraindikované (pozri časť 4.3). V prípade neúmyselného použitia metamizolu počas tretieho trimestra má byť plodová tekutina a *ductus arteriosus* kontrolované ultrazvukom a echokardiografiou.

Metamizol prechádza placentárnou bariérou.

U zvierat metamizol indukoval reprodukčnú toxicitu, ale nie teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Produkty rozkladu metamizolu prechádzajú do materského mlieka vo veľkom množstve a riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Zvlášť je potrebné zabrániť opakovanému použitiu metamizolu počas dojčenia. V prípade jednorazového podania metamizolu sa odporúča matkám, aby zbierali materské mlieko 48 hodín po podaní dávky a zlikvidovali ho.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V odporúčaných dávkach tento liek neovplyvňuje schopnosť pacienta reagovať a sústrediť sa.

Prekročenie odporúčaného dávkovania môže spôsobiť zhoršenie koncentrácie a reakčného času, najmä v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s liečbou metamizolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky sú v tabuľke 2 zoradené s použitím MedDRA frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2

Poruchy krvi a lymfatického systému
--

Zriedkavé	Aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopenia, vrátane fatálnych prípadov, leukopénia a trombocytopenia. ¹
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaxia, anafylaktické/anafylaktoidne reakcie: kožné a slizničné príznaky (ako sú svrbenie, pálenie, sčervenanie, žihľavka, opuch), dyspnoe a gastrointestinálne ťažkosti. V závažných prípadoch: generalizovaná urtikária, závažný angioedém (vrátane angioedému laryngu), závažný bronchospazmus, srdcová arytmia, pokles krvného tlaku (ktorému niekedy predchádza zvýšenie krvného tlaku) a obehový šok. ² Astmatický záchvat (u pacientov so syndrómom analgetickej astmy).
Neznáme	Kounisov syndróm.
Poruchy ciev	
Neznáme	Ojedinelé hypotenzné reakcie. ³
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Neznáme	Liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy, žltacky, zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov v krvi (pozri časť 4.4).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Zriedkavé	Vyrážka
Neznáme	Fixná lieková erupcia, Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm alebo lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi zriedkavé	Zhoršenie obličkovej nedostatočnosti. ⁴
Neznáme	Intersticiálna nefritída.
Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie	
Neznáme	Reakcie v mieste vpichu (bolesť a lokálne reakcie zahŕňajúce flebitídu).

¹ Tieto reakcie sú považované za reakcie imunologickej povahy. Môžu sa objaviť aj napriek predchádzajúceho opakovaného použitia metamizolu bez komplikácií. Príznaky trombocytopenie zahŕňajú sklon ku krvácaniu a výskyt petéchií na koži alebo slizniciach.

² Môžu sa objaviť aj napriek predchádzajúceho opakovaného použitia metamizolu bez komplikácií; môžu sa objaviť počas aplikácie injekcie alebo niekoľko hodín po nej; avšak zvyčajne sa prejaví počas prvej hodiny po podaní.

³ Po podaní sa môžu objaviť ojedinelé prechodné hypotenzné reakcie (možno farmakologicky sprostredkované, bez ďalších sprevádzajúcich prejavov anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie); v zriedkavých prípadoch majú tieto reakcie formu kritického poklesu krvného tlaku. Rýchla intravenózna injekcia môže riziko takejto hypotenznej reakcie zvýšiť.

⁴ Najmä u pacientov s ochorením obličiek v anamnéze môže dôjsť k akútnemu zhoršeniu funkcie obličiek (akútne zlyhanie obličiek, v niektorých prípadoch s oligúriou, anúriou alebo proteinúriou). V zriedkavých prípadoch sa môže objaviť akútna intersticiálna nefritída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Po akútnom predávkovaní boli hlásené reakcie ako nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, zhoršenie funkcie obličiek / akútne zlyhanie obličiek (napr. následkom intersticiálnej nefritídy), zriedkavé symptómy centrálnej nervovej sústavy (závrat, spavosť, kóma, kŕče) a pokles krvného tlaku (niekedy prechádzajúci do šoku), ako aj srdcová arytmia (tachykardia). Po veľmi vysokých dávkach môže vylučovanie neškodného metabolitu (kyseliny ribonovej) zapríčiniť červené sfarbenie moču.

Liečba

Špecifické antidotum nie je známe. Hlavný metabolit metamizolu, 4-N-metylaminoantipyrín, sa dá odstrániť hemodialýzou, hemofiltráciou, hemoperfúziou alebo plazmafiltráciou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné analgetiká a antipyretiká, pyrazolóny
ATC kód: N02BB02

Metamizol je pyrazolónové analgetikum s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými účinkami.

Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Niektoré údaje ukazujú, že metamizol a jeho hlavný metabolit 4-N-metylaminoantipyrín môžu mať kombinovaný centrálny a periférny spôsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po intravenóznom podaní je plazmatický polčas metamizolu približne 14 minút.

Biotransformácia

Hlavným aktívnym metabolitom je 4-N-metylaminoantipyrín (MAA). Najmä MAA, a do určitej miery aj 4-aminoantipyrín (AA), prispievajú ku klinickému účinku. Hodnoty AUC pre AA tvoria asi 25 % AUC pre MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrín (AAA) a N-4-formylaminoantipyrín (FAA) nemajú žiadny klinický účinok. Farmakokinetika všetkých metabolitov je nelineárna. Na zhodnotenie klinického významu tohto zistenia sú potrebné ďalšie štúdie. Akumulácia metabolitov pri krátkodobej liečbe má iba malý klinický význam.

Stupeň väzby na proteíny je 58 % pre MAA, 48 % pre AA, 18 % pre FAA a 14 % pre AAA.

Eliminácia

Približne 96 % intravenózne dávky označenej rádioizotopom sa vylúčilo v moči a asi 6 % v stolici. Z toho bolo 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA, 23 % ± 4 % FAA.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa expozícia (AUC) zvýšila na dvoj- až trojnásobok.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa vo veľkom rozsahu neskúmali. Dostupné údaje naznačujú zníženie eliminácie niektorých metabolitov (AAA a FAA).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou pečene sa polčas MAA a FAA po jednorazovej dávke zvýšil 3-krát (10 hodín), zatiaľ čo u AA a AAA nebol nárast zaznamenaný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Minimálna letálna dávka (LD) metamizolu u myši a potkanov: perorálne približne 4000 mg/kg telesnej hmotnosti; intravenózne približne 2300 mg metamizolu na 1 kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg MAA na 1 kg telesnej hmotnosti.

Prejavy intoxikácie zahŕňajú tachypnoe, sedáciu a premortálne kŕče.

Chronická toxicita

Intravenózne injekcie metamizolu boli u potkanov (150 mg/kg/deň) a psov (50 mg/kg/deň) dobre tolerované po 4 týždňoch.

Štúdie chronickej toxicity po perorálnom podaní počas 6 mesiacov boli vykonané u potkanov a psov. Denné dávky až do 300 mg/kg telesnej hmotnosti u potkanov a až do 100 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolali žiadne prejavy intoxikácie. Vyššie dávky u oboch druhov spôsobili zmeny v klinickej chémii séra a hemosiderózu v pečeni a slezine; boli taktiež zistené prejavy anémie a toxicity kostnej drene.

Mutagénny potenciál

V literatúre sa popisujú pozitívne ako aj negatívne výsledky. Avšak *in vitro* a *in vivo* štúdie so špecifickým materiálom spoločnosti Hoechst neukázali žiadne známky mutagénneho potenciálu.

Karcinogénny potenciál

V štúdiách počas celého života na potkanoch a NMRI potkanoch neboli karcinogénne účinky metamizolu preukázané.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadny teratogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

1 molárny roztok kyseliny chlorovodíkovej (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Kvôli možným inkompatibilitám sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po otvorení ampulky: liek musí byť použitý okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení lieku

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote 25 °C po zriedení s 0,9% roztokom chloridu sodného alebo Ringerovým roztokom.

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení bola preukázaná počas 20 minút pri teplote 25 °C po zriedení s 5% roztokom glukózy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 alebo 5 ml roztoku v ampulke typu I z hydrolytického hnedého skla.

5 ampuliek je zabalených vo vložke. V škatuľke je umiestnených 1, 2 alebo 20 vložiek.

Veľkosť balenia: 5, 10 alebo 100 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčný roztok je možné riediť použitím 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho roztoku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0157/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. júna 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025