

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev metamizolat Kalceks 500 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.
Ena ampula (2 ml) vsebuje 1000 mg natrijevega metamizolata monohidrata.
Ena ampula (5 ml) vsebuje 2500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 32,71 mg natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
Bistra, skoraj brezbarvna do rjavkasto rumena obarvana raztopina, ki je praktično brez delcev.
pH raztopine je 6,0 do 8,0 in osmolalnost 0,550-0,850 Osmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hude akutne ali kronične bolečine.
Povišana telesna temperatura, ki se ne odzove na drugo zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Intravenska ali intramuskularna uporaba je priporočljiva le, če peroralna uporaba ni primerna (npr. zaradi bruhanja, težav s požiranjem itd.). Upoštevati je treba, da parenteralno uporabo spremlja veliko tveganje za anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.
Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 minutah po parenteralnem vnosu. Trajanje delovanja je po navadi približno 4 ure.

Odmerjanje

Odmerjanje in način uporabe sta odvisna od želenega analgetičnega učinka in bolnikovega stanja. Odmerek se določi glede na intenzivnost bolečine ali zvišane telesne temperature in posameznikovo odzivnost na zdravilo Natrijev metamizolat Kalceks. Treba je izbrati najmanjši odmerek, s katerim je mogoče obvladati bolečino in zvišano telesno temperaturo.
Glede na največji dnevni odmerek se lahko enkratni odmerek da do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur.

Odrasli in mladostniki

Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v enkratnem odmerku prejmejo do 1.000 mg metamizola.

V naslednji preglednici so prikazani priporočeni enkratni odmerki in največji dnevni odmerki glede na telesno maso in starost:

Preglednica 1.

Telesna masa		Enkratni odmerek		Največji dnevni odmerek	
kg	starost	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 mesecev	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 leta	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1.000
16-23	4-6 let	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1.600
24-30	7-9 let	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2.000
31-45	10-12 let	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1.000-2.800
46-53	13-14 let	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1.600-3.600
> 53	≥15 let	1,0-2,0*	500-1.000*	4,0-8,0*	2.000-4.000*

* Po potrebi se lahko enkratni odmerek poveča na 5 ml (kar ustreza 2.500 mg metamizola) in dnevni odmerek na 10 ml (kar ustreza 5.000 mg metamizola).

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija, oslabei bolniki in bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina

Pri starejših ljudeh, oslabeledih bolnikih in bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina je treba odmerek zmanjšati, saj je lahko izločanje presnovnih produktov metamizola pri njih podaljšano.

Okvara jeter ali ledvic

Ker se ob okvari jeter ali ledvic hitrost izločanja zmanjša, se je treba izogibati večkratnim velikim odmerkom. Pri kratkotrajni uporabi odmerka ni treba zmanjšati. Do zdaj še ni dovolj izkušenj z dolgotrajno uporabo metamizola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic.

Pediatrična populacija

Za odmerjanje glejte Preglednico 1.

Otrokom in mladostnikom, starim do vključno 14 let, se lahko v enkratnem odmerku da od 8 do 16 mg metamizola na kilogram telesne mase. Ob zvišani telesni temperaturi pri otrocih na splošno zadostuje odmerek 10 mg metamizola na kilogram telesne mase.

Način uporabe

Za intravensko ali intramuskularno uporabo.

Zagotoviti je treba, da se injiciranje zdravila prekine ob prvem znaku anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.8). Med parenteralno uporabo mora bolnik ležati in mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom.

Da bi kar se da zmanjšali tveganje za hipotenzivno reakcijo, mora biti intravensko injiciranje zelo počasno, tj. ne več kot 1 ml (500 mg metamizola) na minuto. Ker ni mogoče izključiti, da je hipotenzivna reakcija po injiciranju odvisna od odmerka, je treba o indikacijah za parenteralno uporabo enkratnih odmerkov, večjih od 1 g metamizola, zelo skrbno razmisliti (glejte poglavje 4.4). Zaradi neželenih učinkov to zdravilo ni primerno za dolgotrajno (večmesečno) uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali druge pirazolone (npr. fenazon, propifenazon) ali pirazolidine (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon), vključno s preteklimi izkušnjami z agranulocitozo po uporabi katere od teh snovi, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hipotenzija ali nestabilna hemodinamika.
- okvarjeno delovanje kostnega mozga (npr. po kemoterapiji) ali okvarjena hematopoeza.
- analgetična astma ali intoleranca za analgetike urtikarijsko-angioedemske vrste, tj. bolniki z znanim pojavom bronhospazma ali drugih anafilaktoidnih reakcij (npr. urtikarije, rinitisa, angioedema) po uporabi salicilatov, paracetamola ali drugih nenarkotičnih analgetikov, npr. diklofenaka, ibuprofena, indometacina, naproksena.

- akutna intermitentna jetrna porfirija (tveganje za napad porfirije).
- prirojene motnje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (tveganje za hemolizo).
- tretje trimesečje nosečnosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Agranulocitoza

Agranulocitoza zaradi uporabe metamizola je zelo redka motnja imunsko-alergijskega izvora in traja vsaj en teden. Lahko je smrtno nevarna in možen je smrten izid. Značilne reakcije z agranulocitozo niso odvisne od odmerka zdravila in se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma nehajo uporabljati zdravilo in naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim pojavi kateri od naslednjih simptomov, ki so lahko povezani z nevtropenijo (< 1.500 nevtrofilcev/mm³): zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleče žrelo, razjede v ustni votlini. V primeru nevtropenije je treba zdravljenje nemudoma končati in takoj je treba opraviti preiskavo celotne krvne slike. Krvno sliko je treba kontrolirati, dokler se ne vrne na izhodiščne vrednosti.

Pancitopenija

V primeru pancitopenije je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in kontrolirati krvno sliko, dokler se ne izboljša.

Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med zdravljenjem z metamizolom pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo krvne motnje (npr. splošna šibkost, okužba, dolgotrajna zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica).

Hudi kožni neželeni učinki

Pri zdravljenju z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z metamizolom nemudoma prekiniti in se ga ne sme nikoli več ponovno uvesti (glejte poglavje 4.3).

Anafilaktični šok

Razvije se predvsem pri občutljivih bolnikih, zato je treba metamizol previdno predpisovati in uporabljati pri bolnikih z astmo ali atopijo (glejte poglavje 4.3).

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Pri izbiri načina za uporabo je treba upoštevati, da je parenteralno dajanje povezano z večjim tveganjem za anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

Injiciranje je treba prekiniti ob prvem znaku anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.8), da bi čim bolj zmanjšali tveganje za izolirano hipotenzivno reakcijo.

Veliko tveganje za hude anafilaktične reakcije na metamizol obstaja pri naslednjih bolnikih (glejte poglavje 4.3):

- bolnikov z bronhialno astmo, zlasti pri tistih, ki imajo tudi polipozni rinitis,
- bolnikov s kronično urtikarijo,
- bolnikov s preobčutljivostjo na alkohol, tj. bolnikov, ki se že na najmanjšo količino alkohola odzovejo s kihanjem, solzenjem ali pordelostjo obraza. Intoleranca za alkohol je lahko simptom predhodno še neprepoznanega sindroma analgetične astme,
- bolnikov s preobčutljivostjo na barvila (npr. tartrazin) ali konzervanse (npr. benzoate).

Pred dajanjem metamizola je treba bolniku vzeti podrobno zdravstveno anamnezo. Pri bolnikih s posebnim tveganjem za anafilaktoidne reakcije se sme metamizol uporabiti le po skrbnem pretehtanju možnih tveganj in koristi zdravljenja. Če je v takšnih okoliščinah po tehtnem razmisleku sprejeta odločitev za uporabo metamizola, je treba bolnika ustrezno medicinsko nadzorovati in uporabiti ukrepe za obvladanje morebitnega šoka.

Izolirane hipotenzivne reakcije

Uporaba metamizola lahko povzroči izolirane hipotenzivne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8). Kot kaže, so te reakcije odvisne od odmerka in verjetnost za njihov pojav je večja po parenteralni uporabi. Poleg tega je tveganje za hude hipotenzivne reakcije te vrste večje:

- če je intravenska injekcija dana hitro,
- pri bolnikih s hipotenzijo, hipovolemijo, dehidracijo, nestabilnim krvnim obtokom ali začetno cirkulacijsko odpovedjo,
- pri bolnikih z zelo zvišano telesno temperaturo.

Ker ni mogoče izključiti, da je hipotenzivna reakcija po injiciranju odvisna od odmerka, je treba indikacije za parenteralno uporabo enkratnih odmerkov, večjih od 1 g metamizola, zelo skrbno pretehtati (glejte poglavje 4.2).

Če je v takšnih okoliščinah po tehtnem premisleku sprejeta odločitev za uporabo metamizola, je potreben strog zdravniški nadzor. Za zmanjšanje tveganja za hipotenzivne reakcije so potrebni preventivni ukrepi (hemodinamska stabilizacija).

Bolniki, pri katerih se je izjemno pomembno izogniti vsakemu znižanju krvnega tlaka, tj. bolniki s hudo koronarno srčno boleznijo ali bolniki s pomembno stenozo žil, ki oskrbujejo možgane, smejo metamizol dobiti le ob strogem nadzoru cirkulacijskega delovanja.

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter in/ali ledvic se je priporočljivo izogibati velikim odmerkom metamizola, ker je hitrost odstranjevanja metamizola pri teh bolnikih zmanjšana (glejte poglavje 4.2).

Poskrbeti je treba za takojšnjo prekinitev injiciranja zdravila ob prvem znaku anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.8), tveganje za izolirano hipotenzivno reakcijo pa zmanjšati na minimum z zelo počasnim intravenskim injiciranjem (ne več kot 1 ml/minuto) (glejte poglavje 4.2).

Z zdravilom povzročena poškodba jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematoceličnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Znaki in simptomi vključujejo zvišane ravni jetrnih encimov v serumu, z zlatenico ali brez nje, pogosto v sklopu drugih preobčutljivostnih reakcij (npr. kožni izpuščaj, diskrazije krvi, povišana telesna temperatura in eozinofilija) ali v prisotnosti znakov avtoimunskega hepatitisa. Večina bolnikov je ob prekinitvi zdravljenja z metamizolom okrevala, kljub temu pa so v posameznih primerih poročali o napredovanju do akutne odpovedi jeter, ki je zahtevala presaditev jeter. Mehanizem z metamizolom povzročene poškodbe jeter ni popolnoma pojasnjen, vendar podatki kažejo na imunsko-alergijski mehanizem. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na poškodbo jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter. Pri bolnikih z epizodo poškodbe jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok poškodbe jeter, se metamizol ne sme več uvesti.

Natrijev metamizolat Kalceks vsebuje natrij

V dnevnem odmerku do 0,7 ml to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni „brez natrija“. Če se daje dnevni odmerek 0,8 ml ali več (kar ustreza več kot 1 mmol natrija), je treba upoštevati naslednje: To zdravilo vsebuje 32,71 mg natrija na ml raztopine, kar je enako 1,64 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetična indukcija presnovnih encimov

Metamizol lahko inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4.

Sočasna uporaba metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklosporina, takrolimusa ali sertralina lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij teh zdravil z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola potrebna previdnost; kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila.

Metamizol lahko poveča hematotoksičnost metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih. Uporabi te kombinacije se je treba izogibati.

Kombinacija metamizola in acetilsalicilne kisline lahko zmanjša učinkovitost antiagregacijskega učinka acetilsalicilne kisline na trombocite. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jemljejo majhne odmerke acetilsalicilne kisline za preprečitev srčnega infarkta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je le malo podatkov o uporabi metamizola pri nosečnicah.

Na podlagi objavljenih podatkov o nosečnicah, ki so bile metamizolu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti (n=568), ni mogoče dokazati teratogenih ali embriotoksičnih učinkov. V določenih primerih so lahko posamezni odmerki metamizola v prvem in drugem trimesečju sprejemljivi, kadar ne obstaja nobena druga možnost zdravljenja. Na splošno pa se uporaba metamizola v prvem in drugem trimesečju ne priporoča. Uporaba v tretjem trimesečju je povezana s fetotoksičnostjo (okvara ledvic in konstrikcija arterioznega duktusa), zato je uporaba metamizola v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V primeru nenamerne uporabe metamizola v tretjem trimesečju je treba z ultrazvokom in ehokardiografijo spremljati amnijsko tekočino in arteriozni duktus.

Metamizol prehaja skozi posteljico.

Pri živalih je metamizol povzročil reproduktivno toksičnost, teratogenosti pa ne (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Razgradni produkti metamizola v pomembnih količinah prehajajo v materino mleko, zato tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti. Zaradi tega se je zlasti ponavljajoči uporabi metamizola med dojenjem treba izogibati. V primeru enkratnega odmerka metamizola materam svetujemo, da 48 ur po odmerku mleko zbirajo in ga zavržejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V priporočenih odmerkih to zdravilo ne vpliva na bolnikovo sposobnost odzivanja in koncentracije. Če je priporočen odmerek prekoračen, se lahko bolnikova koncentracija in odzivanje poslabšata, zlasti v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki so v Preglednici 2 navedeni z uporabo konvencije o pogostnosti MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki	Aplastična anemija, agranulocitoza in pancitopenija, vključno s smrtnimi primeri, levkopenija in trombocitopenija. ¹
Bolezni imunskega sistema	
Redki	Anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije: simptomi na koži in sluznicah (na primer srbenje, pekoč občutek, pordelost, koprivnica, oteklost), dispneja, prebavni simptomi. V hudih primerih: generalizirana urtikarija, hud angioedem (vključno z angioedemom grla), hud bronhospazem, motnje srčnega ritma, padec krvnega tlaka (pred katerim

	se včasih pojavi povišanje krvnega tlaka) in cirkulacijski šok. ² Napadi astme (pri bolnikih s sindromom analgetične astme).
Neznana	Kounisov sindrom.
Žilne bolezni	
Neznana	Izolirane hipotenzivne reakcije. ³
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana	Z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).
Bolezni kože in podkožja	
Redki Neznana	Izpuščaj. Fiksni medikamentozni eksantem, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom ali reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).
Bolezni sečil	
Zelo redki Neznana	Poslabšanje okvare ledvic. ⁴ Intersticijski nefritis.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Neznana	Reakcija na mestu injiciranja (bolečina in lokalne reakcije, vključno s flebitisom).

- ¹ Za te reakcije velja, da so imunske narave. Pojavijo se lahko kljub predhodni večkratni uporabi metamizola brez zapletov. Agranulocitoza z vnetnimi spremembami sluznice (npr. orofaringealne, anorektalne, genitalne), vneta žrela, zvišana telesna temperatura (ki traja ali se ponovno pojavi). Sedimentacija eritrocitov je močno povečana, bezgavke pa so le zmerno povečane ali sploh niso povečane. Pri bolnikih, ki prejemajo antibiotike, so lahko značilni simptomi agranulocitoze le minimalni.
Znaki trombocitopenije so nagnjenost h krvavitvam in pojav petehij na koži ali sluznicah.
- ² Pojavi se lahko kljub predhodni ponavljajoči se uporabi metamizola brez zapletov; pojavi se lahko med injiciranjem ali nekaj ur pozneje, a najpogosteje v prvi uri po uporabi.
- ³ Po uporabi se lahko pojavijo izolirane prehodne hipotenzivne reakcije (morda izzvane farmakološko, brez drugih spremljajočih znakov anafilaktične/anafilaktoidne reakcije); v redkih primerih se lahko pri teh reakcijah pojavi kritično znižanje krvnega tlaka. Hitro intravensko injiciranje lahko poveča tveganje za takšno hipotenzivno reakcijo.
- ⁴ Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z anamnezo bolezni ledvic, akutnim poslabšanjem delovanja ledvic (akutna odpoved ledvic, v nekaterih primerih z oligurijo, anurijo ali proteinurijo). V redkih primerih se lahko pojavi akutni intersticijski nefritis.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po akutnem prevelikem odmerjanju so bile opisane reakcije, na primer navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, poslabšanje delovanja ledvic/akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa), redko simptomi osrednjega živčevja (omotica, zaspanost, koma, konvulzije) in padec krvnega tlaka (ki včasih napreduje v šok) ter motnje srčnega ritma (tahikardija). Izločanje neškodljivega presnovka (ribonske kisline) lahko po uporabi zelo velikih odmerkov povzroči rdeče obarvanje urina.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Glavni presnovek metamizola, 4-N-metilaminoantipirin je mogoče odstraniti s hemodializo, hemofiltracijo, hemoperfuzijo ali filtracijo plazme.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki, pirazoloni;
Oznaka ATC: N02BB02

Metamizol je analgetik pirazolske vrste z analgetičnim, antipiretičnim in spazmolitičnim delovanjem. Mehanizem delovanja ni povsem razjasnjen. Nekateri podatki kažejo, da imata metamizol in njegov glavni presnovek 4-N-metilaminoantipirin morda kombiniran centralen in periferen mehanizem delovanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Razpolovni čas metamizola v plazmi je po intravenskem odmerku približno 14 minut.

Biotransformacija

Glavni aktivni presnovek je 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Klinični učinek je predvsem posledica MAA ter do neke mere 4-aminoantipirina (AA). Vrednost AUC AA je približno 25 % AUC MAA. Presnovka 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) in N-4-formilaminoantipirin (FAA) nimata kliničnega učinka. Farmakokinetika vseh presnovkov je nelinearna. Glede kliničnega pomena tega izsledka bodo potrebne dodatne študije. Kopičenje presnovkov je med kratkotrajnim zdravljenjem klinično malo pomembno.

Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je 58 % za MAA, 48 % za AA, 18 % za FAA in 14 % za AAA.

Izločanje

Približno 96 % radioaktivno označenega intravenskega odmerka se izloči v urinu in približno 6 % v blatu. Od tega je bilo 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA in , 23 % ± 4 % FAA.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih je izpostavljenost (AUC) 2-krat do 3-krat večja.

Okvara ledvic

Bolnikov z okvaro ledvic niso obširno raziskali. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je odstranjevanje določenih presnovkov (AAA in FAA) zmanjšano.

Okvara jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter sta se razpolovna časa MAA in FAA po enkratnem odmerku podaljšala za 3-krat (10 ur), pri razpolovnih časih AA in AAA pa niso zabeležili podaljšanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Minimalni LD metamizola pri miših in podganah: približno 4.000 mg/kg telesne mase peroralno; približno 2.300 mg metamizola na kg telesne mase ali 400 mg MAA na kg telesne mase intravensko. Med znaki intoksikacije so bili tahipneja, sedacija in predsmrtne konvulzije.

Kronična toksičnost

Intravenske injekcije metamizola pri podganah (150 mg/kg/dan) in psih (50 mg/kg/dan) so bile tolerirane po obdobju 4 tednov.

Študije kronične toksičnosti po peroralni uporabi so opravili pri podganah in psih v obdobju 6 mesecev. Dnevni odmerki do 300 mg/kg telesne mase pri podganah in do 100 mg/kg pri psih niso povzročili nobenih znakov zastrupitve. Večji odmerki so pri obeh živalskih vrstah povzročili biokemične spremembe v serumu in hemosiderozo v jetrih in vranici; opazali so tudi znake anemije in toksičnosti kostnega mozga.

Mutagenost

V literaturi so opisani tako pozitivni kot negativni rezultati. Toda študije *in vitro* in *in vivo* s specifičnimi Hoechstovimi sortiranimi materiali niso pokazale mutagenega potenciala.

Kancerogenost

Študije preko celega obdobja življenja pri podganah in NMRI-podganah niso pokazale kancerogenih učinkov metamizola.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije pri podganah in kuncih ne kažejo teratogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina, 1 M raztopina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se zaradi možnih inkompatibilnosti ne sme mešati z drugimi zdravili razen tistih, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ali 5 ml raztopine v rjavih ampulah iz hidrolitičnega stekla tipa I.
Velikost pakiranja: 5, 10 ali 100 ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To raztopino za injiciranje se lahko razredči s 5-% raztopino glukoze, 0,9-% raztopino natrijevega klorida ali z Ringerjevo raztopino. Pripravljene raztopine je treba uporabiti takoj, ker je njihova stabilnost omejena.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Latvija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/2369/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 8. 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 2. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2022