

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metamizol Kalceks 500 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

O fiolă (2 ml) conține metamizol sodic monohidrat 1000 mg.

O fiolă (5 ml) conține metamizol sodic monohidrat 2500 mg.

1 ml de soluție injectabilă conține sodiu 32,71 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, cu culoare de la aproape incoloră la galben-brun, fără particule vizibile. pH-ul soluției este de 6,0-8,0 iar osmolalitatea este de 0,550-0,850 Osmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere acută severă sau durere cronică.

Febră care nu răspunde la alt tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea intravenoasă sau intramusculară nu este recomandată decât atunci când administrarea orală nu este adecvată (de exemplu, în caz de vărsături, dificultăți la înghițire, etc.). Trebuie luat în considerare faptul că administrarea intravenoasă este asociată cu un risc crescut de reacții anafilactice / anfilactoidice.

Un efect clar poate fi așteptat după 30 minute de la administrarea parenterală. Durata de acțiune este de obicei de 4 ore.

Doze

Schema terapeutică și modul de administrare depind de efectul analgezic dorit și de starea pacientului.

Doza este determinată de intensitatea durerii sau febrei și de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la Metamizol Kalceks. Este esențial să se aleagă cea mai mică doză care controlează durerea și febra.

În conformitate cu doza zilnică maximă, o doză unică poate fi administrată până la de 4 ori pe zi, la intervale de 6-8 ore.

Adulți și adolescenți

La adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani (> 53 kg) se poate administra o doză de până la 1000 mg metamizol, sub forma unei doze unice.

Următorul tabel prezintă dozele unice recomandate și dozele maxime zilnice, în funcție de greutate sau vârstă:

Tabelul 1

Greutate corporală		Doză unică		Doza zilnică maximă	
kg	vârstă	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 luni	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 ani	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 ani	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 ani	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 ani	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 ani	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
>53	≥15 ani	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

* Dacă este necesar, doza unică poate fi crescută la 5 ml (ceea ce corespunde unei doze de metamizol 2500 mg), iar doza zilnică poate fi crescută la 10 ml (ceea ce corespunde unei doze de metamizol 5000 mg).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu un clearance redus creatininei

Doza trebuie scăzută la vârstnici, la pacienții debilitați și la cei cu un clearance redus al creatininei, deoarece eliminarea produșilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

Insuficiență hepatică și renală

Deoarece viteza de eliminare este scăzută în caz de insuficiență renală sau hepatică, trebuie evitată administrarea unor doze mari, repetate. Nu este necesară scăderea dozei atunci când este administrat numai pentru o perioadă scurtă de timp. Până în prezent, nu există suficientă experiență legată de utilizarea pe termen lung a metamizolului la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severe.

Copii și adolescenți

Pentru schema terapeutică vezi tabelul 1.

La copii și adolescenți cu vârsta până la 14 ani, se poate administra o doză de 8-16 mg metamizol per kg corp, sub forma unei doze unice. În caz de febră, la copii este suficientă, în general, o doză de 10 mg metamizol per kilogram corp.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă, intramusculară.

Este necesar a se asigura faptul că administrarea medicamentului este întreruptă la primele semne de reacție anafilactică / anafilactoidă (vezi pct. 4.8). În timpul administrării parenterale pacientul trebuie să fie în poziție orizontală și sub strică supraveghere medicală.

Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a unei reacții de hipotensiune arterială, injecția intravenoasă trebuie administrată foarte lent, cu nu mai mult de 1 ml (500 mg de metamizol) pe minut. Deoarece nu este exclus ca reacția hipotensivă ce urmează unei administrări să fie dependentă de doză, administrarea parenterală de doze unice mai mari de 1 g de metamizol trebuie evaluată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Din cauza reacțiilor adverse, acest medicament nu este potrivit pentru administrarea pe termen lung (luni).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte pirazolone (de exemplu fenazonă, propifenazonă) sau pirazolidine (de exemplu fenilbutazonă, oxifenbutazonă) sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1;
- agranulocitoză în antecedente indusă de metamizol, alte pirazolone sau pirazolidine;
- hipotensiune arterială sau instabilitate hemodinamică;
- funcție a măduvei osoase afectată sau boli ale sistemului hematopoietic;
- astm bronșic declanșat de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări de tipul urticarie-angioedem, adică pacienți cu antecedente cunoscute de apariție a bronhospasmului sau a altor reacții anafilactoide (de exemplu urticarie, rinită, angioedem) după administrarea de salicilați, paracetamol, sau alte analgezice non-narcotice, de exemplu diclofenac, indometacin, naproxen;
- porfirie hepatică acută intermitentă (risc de crize de porfirie);
- defecte congenitale ale glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (risc de hemoliză);
- trimestrul trei de sarcină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoza

Tratamentul cu metamizol poate determina agranulocitoză, care poate fi letală (vezi pct. 4.8). Poate apărea chiar și după ce metamizolul a fost utilizat anterior fără complicații.

Agranulocitoza indusă de metamizol este o reacție adversă idiosincronică. Nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment în timpul tratamentului, chiar și la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Pacienții trebuie instruiți să întrerupă tratamentul și să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome care sugerează agranulocitoză (de exemplu, febră, frisoane, dureri în gât și leziuni dureroase la nivelul mucoasei, în special la nivelul gurii, nasului și gâtului sau în regiunea genitală sau anală).

Dacă metamizolul este utilizat pentru scăderea febrei, unele simptome precoce ale agranulocitozei pot trece neobservate. În plus, la pacienții tratați cu antibiotice, aceste simptome pot fi, de asemenea, mascate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează agranulocitoză, trebuie efectuată imediat o hemoleucogramă completă (incluzând formula leucocitară), iar tratamentul trebuie oprit în așteptarea rezultatelor. Dacă se confirmă agranulocitoza, tratamentul nu trebuie reinițiat (vezi pct. 4.3).

Pancitopenie

În caz de pancitopenie, tratamentul trebuie suspendat imediat și trebuie efectuate analize complete de sânge, care trebuie monitorizate permanent, până când se îmbunătățesc.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat sfatul medicului în cazul în care prezintă semne și simptome care sugerează afecțiuni sanguine (de exemplu slăbiciune generală, infecție, febră persistentă, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu metamizol.

Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții adverse cutanate (RACS) severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), care poate pune în pericol viața sau poate fi letală, în asociere cu tratamentul cu metamizol.

Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, metamizolul trebuie retras imediat și nu trebuie reluat niciodată (vezi pct. 4.3).

Șoc anafilactic

Șocul anafilactic apare în special la pacienți susceptibili, ca urmare metamizolul trebuie prescris cu precauție la pacienți cu astm bronșic sau atopii (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactice/anafilactoid

Când se alege metoda de administrare, este necesar să se ia în calcul faptul că administrarea parenterală este asociată cu un risc mai mare de reacții anafilactice/anafilactoid. Este necesară întreruperea injectării medicamentului la primele semne de reacție anafilactică/anafilactoidă (vezi pct. 4.8) pentru a reduce riscul de reacție hipotensivă izolată la minimum.

Există un risc semnificativ de reacții anafilactoid severe induse de metamizol la următorii pacienți (vezi pct. 4.3):

- pacienți cu astm bronșic, în special la cei care au și rinită polipomatoasă;
- pacienți cu urticarie cronică;
- pacienți cu hipersensibilitate la alcool, adică pacienții care răspund chiar și la cele mai mici cantități de alcool prin strănut, lăcrimare sau înroșire a feței. Intoleranța la alcool poate fi un simptom al sindromului de astm bronșic indus de analgezice nediagnosticat anterior;
- pacienți cu hipersensibilitate la coloranți (de exemplu tartrazină) sau conservanți (de exemplu benzoați).

Istoricul medical complet al pacientului trebuie efectuat cu atenție înainte de administrarea de metamizol. În cazul pacienților predispuși la riscuri specifice de reacții anafilactoid, metamizolul poate fi administrat doar după evaluarea atentă a riscurilor potențiale și beneficiilor ale tratamentului. Dacă administrarea metamizolului a fost luată în considerare chiar și în aceste circumstanțe, trebuie asigurate măsurile adecvate și supravegherea medicală necesare pentru a aborda terapeutic un posibil șoc.

Reacții hipotensive izolate

Administrarea de metamizol poate provoca reacții hipotensive izolate (vezi pct. 4.8).

Aceste reacții par a fi dependente de doză, iar apariția lor este mai probabilă la administrarea parenterală. Adicional, riscul de apariție a acestui tip de reacții hipotensive severe este crescut dacă:

- injectia intravenoasă este administrată rapid;
- la pacienții cu hipotensiune arterială, depleție volemică sau deshidratare, circulație instabilă sau insuficiență circulatorie incipientă;
- la pacienții cu febră mare.

Întrucât nu poate fi exclus faptul că reacția hipotensivă după injecție depinde de doză, trebuie luate în considerare foarte atent indicațiile pentru administrarea parenterală a unei doze unice mai mari de 1 g de metamizol (vezi pct. 4.2).

Administrarea de metamizol trebuie evaluată în mod corespunzător iar în cazul în care se administrează metamizol chiar și în aceste circumstanțe, este necesară supravegherea medicală strictă. Sunt necesare măsuri preventive (stabilizarea hemodinamică), pentru a reduce riscul de reacții hipotensive.

La pacienții la care este absolut necesar să se evite orice reducere a tensiunii arteriale, adică pacienții cu boală cardiacă coronariană severă sau pacienții cu stenoză semnificativă la nivelul vaselor sanguine care alimentează creierul, metamizolul poate fi administrat doar sub stricta supraveghere a funcțiilor circulatorii.

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică se recomandă evitarea dozelor mari de metamizol, deoarece rata de eliminare a metamizolului la acești pacienți este redusă (vezi pct. 4.2).

Este necesar să se asigure faptul că injectarea medicamentului este întreruptă la primul semn de reacție anafilactică/anafilactoidă (vezi pct. 4.8) iar riscul de reacție hipotensivă izolată este redus la minim prin administrarea injectiei intravenoase foarte lent (nu mai mult de 1 ml/minut) (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni hepatice induse medicamentos

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații plasmatică crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristicile hepatitei autoimune.

Majoritatea pacienților s-au recuperat la întreruperea tratamentului cu metamizol; cu toate acestea, în cazuri izolate, a fost raportată evoluția către insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic. Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este elucidat în mod clar, însă datele indică un mecanism imunoalergic. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului în cazul apariției simptomelor sugestive de afecțiuni hepatice. La acești pacienți, administrarea de metamizol trebuie întreruptă, iar funcția hepatică trebuie evaluată. Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, pentru care nu s-a determinat nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

Metamizol Kalceks conține sodiu

La doză zilnică de până la 0,7 ml, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic "nu conține sodiu".

Dacă se administrează o doză zilnică de 0,8 ml sau mai mare (echivalent cu mai mult de 1 mmol de sodiu) trebuie luată în considerare următoarea atenționare: acest medicament conține sodiu 32,71 mg per ml de soluție, echivalent cu 1,64% din consumul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante

Metamizolul poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

Metamizolul poate crește hemotoxicitatea metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Este necesară evitarea administrării concomitente.

Administrarea concomitentă a metamizolului cu acidul acetilsalicilic poate reduce eficacitatea acidului salicilic în prevenirea agregării trombocitare. Ca urmare, se recomandă precauție la pacienții care utilizează doze mici de acid acetilsalicilic pentru prevenirea infarctului miocardic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile numai date limitate în ceea ce privește utilizarea metamizolului la femeile gravide.

Pe baza datelor publicate, colectate de la femeile gravide expuse la metamizol în timpul primului trimestru de sarcină (n=568), nu au fost identificate dovezi ale efectelor teratogene sau embriotoxice. În anumite cazuri, administrarea unor doze unice de metamizol în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină poate fi acceptabilă, atunci când nu există alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, în general, nu este recomandată utilizarea de metamizol în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină. Administrarea în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (afectare renală și îngustare a canalului arterial) și prin urmare, este contraindicată utilizarea de metamizol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale de metamizol în cel de-al treilea trimestru de sarcină, trebuie verificate lichidul amniotic și canalul arterial cu ajutorul ecografiei și ecocardiografiei.

Metamizolul traversează bariera placentară.

La animale, metamizolul a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere dar nu și teratogenicitate (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Prođuși de metabolizare a metamizolului trec în laptele matern în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat. Prin urmare, trebuie evitată, în special, administrarea repetată a

metamizolului în timpul alăptării. În cazul administrării unei doze unice de metamizol, mamele sunt sfătuite să colecteze și să arunce laptele matern timp de 48 ore de la administrarea dozei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La dozele recomandate, acest medicament nu afectează capacitatea pacientului de reacție și concentrare. Dozele mai mari decât cele recomandate pot cauza deteriorarea capacității de concentrare și reacție, în special în combinație cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), în asociere cu tratamentul cu metamizol (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 2, clasificate după frecvența de apariție, utilizând convenția MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Anemie aplastică, agranulocitoză și pancitopenie, inclusiv cazuri letale, leucopenie și trombocitopenie. ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactoide: simptome la nivelul pielii și mucoaselor (cum sunt prurit, senzație de arsură, înroșire, urticarie, tumefiere), dispnee, și simptome intestinale. În cazuri severe: urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv angioedem al laringelui), bronhospasm sever, aritmie cardiacă, scădere marcată a tensiunii arteriale (care este uneori precedată de o creștere a tensiunii arteriale) și șoc circulator. ² Crize de astm bronșic (la pacienții cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice).
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Kounis.
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Reacții hipotensive izolate. ³
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni hepatice induse medicamentos, care includ hepatită acută, icter, valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Rare	Erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	Exantem cauzat de medicament, Sindrom Stevens-Johnson, Sindrom Lyell sau reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (vezi pct. 4.4).
Tulburări renale și ale căilor urinare	

Foarte rare	Agravare a insuficienței renale. ⁴
Cu frecvență necunoscută	Nefrită interstițială.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Cu frecvență necunoscută	Reacție la locul injectării (durere și reacție locală, inclusiv flebită)

- ¹ Aceste reacții trebuie considerate a fi de natură imunologică. Acestea pot să apară în pofida utilizării anterioare repetate fără complicații a metamizolului.
Simptomele trombocitopeniei sunt tendința de sângerare și apariția peteșilor pe piele sau mucoase.
- ² Poate apare în pofida utilizării anterioare repetate fără complicații a metamizolului; poate apare în timpul injectării sau câteva ore mai târziu; cu toate acestea, apare cel mai frecvent în prima oră după administrare.
- ³ Reacții hipotensive izolate tranzitorii (posibil induse farmacologic, fără alte semne asociate de reacții anafilactice/anafilactoide) pot apare după utilizare; în cazuri rare aceste reacții se pot manifesta ca o scădere marcată a tensiunii arteriale. Injectarea intravenoasă rapidă poate crește riscul de apariție a unei astfel de reacții hipotensive.
- ⁴ Poate apare în special la pacienții cu antecedente de boli renale, deteriorarea acută a funcției renale (insuficiență renală acută, în unele cazuri cu oligurie, anurie sau proteinurie). În cazuri rare poate apare nefrita interstițială acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate următoarele simptome ca urmare a unui supradozaj acut: reacții cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, deteriorare a funcției renale/insuficiență renală acută (de exemplu, determinată de nefrita interstițială), în cazuri rare simptome ale sistemului nervos central (amețeală, somnolență, comă, convulsii) și de scădere marcată a tensiunii arteriale (care uneori progresează la șoc circulator), și de asemenea aritmie cardiacă (tahicardie). Excreția unui metabolit inofensiv (acidul ribonic) poate provoca colorarea urinei în roșu, după administrarea de doze foarte mari.

Tratament

Nu există un antidot specific. Principalul metabolit al metamizolului, 4-N-metilaminoantipirină poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau plasmafereză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, pirazolone, codul ATC: N02BB02

Metamizolul este un medicament de tip pirazolonic, cu efecte analgezice, antipiretice și spasmolitice.

Mecanismul său de acțiune nu este înțeles pe deplin. Unele date sugerează că metamizolul și principalul său metabolit 4-N-metilaminoantipirina pot avea un mecanism de acțiune central și periferic combinat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 14 minute.

Metabolizare

Principalul metabolit este 4-N-metilaminoantipirina (MAA). În principal MAA, și într-o anumită măsură 4-aminoantipirina (AA) contribuie la efectul clinic. Valoarea ASC pentru AA este de aproximativ 25% din valoarea ASC pentru MAA. Metaboliții 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) și N-4-formilaminoantipirina (FAA) nu au efect clinic. Farmacocinetica tuturor metaboliților nu este liniară. Având în vedere semnificația clinică a acestor descoperiri sunt necesare studii adiționale. Acumularea de metaboliți în timpul tratamentului pe termen scurt are semnificație clinică redusă. Gradul de legare de proteinele plasmatică este de 58% pentru MAA, 48% pentru AA, 18% pentru FAA și 14% pentru AAA.

Eliminare

Aproximativ 96% din doza marcată radioactiv administrată intravenos a fost excretată în urină și aproximativ 6% în materiile fecale. Din aceste cantități, 3% ± 1% a fost MAA, 6 % ± 3 % – AA, 26% ± 8% – AAA, 23% ± 4% – FAA.

Populații speciale

Vârstnici

La pacienții vârstnici, expunerea (ASC) a crescut de 2 sau 3 ori.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați extensiv. Datele clinice disponibile sugerează că eliminarea anumitor metaboliți (AAA și FAA) este încetinită.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică pentru MAA și FAA, după administrarea unei doze unice, a crescut de 3 ori (10 ore), în timp ce timpii de înjumătățire plasmatică pentru AA și AAA au rămas nemodificați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Doza minimă LD de metamizol pentru șoareci și șobolani: aproximativ 4000 mg/kg greutate corporală în cazul administrării orale, respectiv 2300 mg de metamizol per kg greutate corporală sau 400 mg de MAA per kg greutate corporală în cazul administrării intravenoase.

Semnele de intoxicație includ tahipnee, sedare și convulsii pre-mortale.

Toxicitate cronică

Administrarea de injecții intravenoase cu metamizol la șobolani (150 mg/kg/zi) și câini (50 mg/kg/zi) a fost tolerată după o perioadă de 4 săptămâni.

Studii de toxicitate cronică după administrarea orală au fost efectuate la șobolani și la câini, pentru o perioadă de 6 luni. Dozele zilnice de până la 300 mg/kg greutate corporală la șobolani și de până la 100 mg/kg greutate corporală la câini nu au cauzat semne de intoxicație. Administrarea de doze mai mari a cauzat la ambele specii modificări ale valorilor analizelor de biochimie și hemosideroză la nivel splenic și hepatic; de asemenea, s-au observat semne de anemie și de toxicitate asupra măduvei osoase.

Mutagenicitate

În literatura de specialitate s-au detaliat atât rezultate pozitive cât și negative. Cu toate acestea, studiile *in vitro* și *in vivo* cu material specific sortat Hoechst nu au prezentat nicio dovadă de efecte mutagene.

Carcinogenicitate

Nu s-au observat efecte carcinogene ale metamizolului în studiile efectuate în timpul vieții la șobolani, precum și studiile anatomopatologice la șobolani post-mortem.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile efectuate la șobolani și iepuri nu au indicat potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție de acid clorhidric (pentru ajustarea pH) 1 M
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6 din cauza incompatibilităților posibile.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După deschiderea fiolei: medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 6 ore la 25 °C când a fost diluată cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție Ringer.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 20 de minute la 25 °C când a fost diluată cu soluție de glucoză 5%.

Din punct de vedere microbiologic, în cazul în care metoda de diluare nu exclude riscul contaminării microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz că nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2 sau 5 ml de soluție în fiole din sticlă brună, clasa hidrolitică de tip I.
5 fiole sunt ambalate într-un aliniator. 1, 2 sau 20 de aliniatoare sunt ambalate într-o cutie.

Mărimi de ambalaj: 5, 10 sau 100 de fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția injectabilă poate fi diluată cu soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție Ringer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14519/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Martie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025