

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizole Kalceks 500 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna ampulka (2 ml) obsahuje 1000 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna ampulka (5 ml) obsahuje 2500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 32,71 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, téměř bezbarvý až hnědožlutý roztok, prakticky bez částic.

pH roztoku 6,0-8,0; osmolalita 0,550-0,850 osmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Silná akutní nebo chronická bolest.

Horečka nereagující na jinou léčbu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání je doporučeno pouze v případě, kdy perorální podání není vhodné (např. při zvracení, poruchách polykání apod.). Je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí.

Nástup účinku lze očekávat 30 minut po parenterálním podání. Doba trvání je obvykle asi 4 hodiny.

#### Dávkování

Dávkování a způsob podání závisí na požadovaném analgetickém účinku a stavu pacienta. Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi na přípravek Metamizole Kalceks. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x denně v intervalech 6-8 hodin.

#### *Dospělí a dospívající*

Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg.

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na hmotnosti nebo věku:

#### **Tabulka 1**

Tělesná hmotnost		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 měsíců	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 let	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 let	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 let	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 let	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 let	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

\* Je-li to nutné, může být jednotlivá dávka zvýšena na 5 ml (odpovídá 2500 mg metamizolu) a denní dávka na 10 ml (odpovídá 5000 mg metamizolu).

#### 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.

##### *Porucha 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.

##### *Pediatrická populace*

Dávkování viz tabulka 1 výše.

U dětí a dospívajících do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8-16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti.

#### Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární podání.

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylaktické/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) byla aplikace injekce přerušena. Při parenterálním podání musí pacient ležet a být pod přísným lékařským dohledem.

Aby se snížilo riziko hypotenzní reakce, musí být intravenózní injekce aplikována velmi pomalu, tj. nejvýše 1 ml (500 mg metamizolu) za minutu. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit závislost hypotenzní reakce po injekci metamizolu na jeho dávce, musí být indikace pro parenterální podání jednorázové dávky vyšší než 1 g metamizolu důkladně zvážena (viz bod 4.4).

Kvůli nežádoucím účinkům není tento léčivý přípravek vhodný pro dlouhodobé podávání (v horizontu měsíců).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxyfenbutazon) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny;
- hypotenze nebo nestabilní hemodynamika;
- porucha funkce kostní dřeně nebo onemocnění krve tvořícího systému;

- analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie-angioedém, tj. pacienti se známým výskytem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitida, angioedém) po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenaku, ibuprofenu, indometacinu, naproxenu;
- akutní intermitentní jaterní porfyrie (riziko porfyrických atak);
- vrozený deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy);
- třetí trimestr těhotenství.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### ***Agranulocytóza***

Léčba metamizolem může způsobit agranulocytózu, která může být fatální (viz bod 4.8). Může se objevit i poté, kdy předchozí používání metamizolu bylo bez komplikací. Metamizolem indukovaná agranulocytóza je idiosynkratický nežádoucí účinek. Není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby, dokonce i krátce po jejím ukončení. Pacienti musí být poučeni, aby přerušili léčbu a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví kterékoli příznaky naznačující agranulocytózu (např. horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé změny sliznic, zejména v ústech, nose a krku nebo v oblasti genitálií nebo konečníku). Pokud je metamizol užíván při horečce, některé příznaky vznikající agranulocytózy mohou zůstat nepovšimnuty. Podobně mohou být příznaky maskovány také u pacientů léčených antibiotiky. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující agranulocytózu, je třeba okamžitě provést kompletní krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu) a během čekání na výsledky musí být léčba ukončena. Pokud se agranulocytóza potvrdí, léčba nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

##### ***Pancytopenie***

V případě výskytu pancytopenie se musí léčba okamžitě ukončit a je nutné monitorovat celkový krevní obraz, až do jeho úpravy.

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky nasvědčující krevním poruchám (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, tvorba podlitin, krvácení, bledost).

##### ***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 již nesmí být znovu zahájeno (viz bod 4.3).

##### ***Anafylaktický šok***

Objevuje se zejména u citlivých pacientů, proto se má metamizol u astmatických nebo atopických pacientů předepisovat s opatrností (viz bod 4.3).

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

Při volbě způsobu podání je třeba vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Při prvním příznaku anafylaktické/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) je nutné přerušit injekci přípravku, aby se riziko izolované hypotenze reakce snížilo na minimum.

U následujících pacientů (viz bod 4.3) existuje významné riziko závažných anafylaktoidních reakcí na metamizol:

- pacienti s bronchiálním astmatem, zejména se současnou nosní polypózou;
- pacienti s chronickou urtikárií;
- pacienti s hypersenzitivitou na alkohol, tj. pacienti, kteří reagují již na malé množství alkoholu kýcháním, slzením a zarudnutím obličeje. Intolerance alkoholu může být příznakem dříve nerozpoznaného syndromu analgetického astmatu;

- pacienti s hypersenzitivitou na barviva (např. tartrazin) nebo konzervanty (např. benzoáty).

Před podáním metamizolu je třeba provést podrobnou anamnézu. Pacientům náchylnějším ke vzniku anafylaktoidních reakcí se smí metamizol podávat pouze po pečlivém zvážení možných rizik a přínosu léčby. Jestliže se metamizol podává i za těchto okolností, je nutný náležitý lékařský dohled a musí se přijmout opatření ke zvládnutí případného šoku.

#### ***Izolované hypotenzní reakce***

Podání metamizolu může vyvolat izolované hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce jsou pravděpodobně závislé na dávce a jejich výskyt je častější po parenterálním podání. Navíc je riziko závažných hypotenzních reakcí tohoto typu zvýšeno:

- jestliže je intravenózní injekce podávána rychle;
- u pacientů s hypotenzí, objemovou deplecí nebo dehydratací, nebo s nestabilitami krevního oběhu nebo počínajícím oběhovým selháním;
- u pacientů s vysokou horečkou.

Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit závislost hypotenzní reakce po injekci metamizolu na jeho dávce, musí se velmi pečlivě zvážit indikace pro parenterální podání jednotlivé dávky vyšší než 1 g metamizolu (viz bod 4.2).

Podání metamizolu musí být řádně posouzeno a pokud je metamizol podáván i za těchto okolností, je nutný přísný lékařský dohled. Ke snížení rizika hypotenzních reakcí jsou nezbytná preventivní opatření (hemodynamická stabilizace).

U pacientů, u nichž je absolutně nezbytné vyhnout se jakémukoliv snížení tlaku krve, tj. u pacientů s těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů s významnou stenózou cév zásobujících mozek, lze metamizol podávat pouze za přísného monitorování oběhových funkcí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater se doporučuje vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože rychlost vylučování metamizolu je u těchto pacientů snížena (viz bod 4.2).

Je nutné zajistit, aby byla injekce přípravku přerušena při prvních známkách anafylaktické/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8). Riziko izolované hypotenzní reakce je sníženo na minimum velmi pomalým podáním intravenózní injekce (ne více než 1 ml/min) (viz bod 4.2).

#### ***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 dyskrasie, 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.

#### ***Metamizole Kalceks obsahuje sodík***

V denní dávce do 0,7 ml tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud se podává denní dávka 0,8 ml nebo více (což odpovídá více než 1 mmol sodíku), je třeba vzít v úvahu následující: Tento léčivý přípravek obsahuje 32,71 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 1,64 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

#### **Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů**

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, 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.

Metamizol může zvýšit hematotoxicitu methotrexátu, a to zejména u starších pacientů. Je zapotřebí vyvarovat se použití této kombinace léčiv.

Současné podávání metamizolu s kyselinou acetylsalicylovou může vést ke snížení účinku kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Proto je nutná opatrnost u pacientů, kteří užívají nízké dávky kyseliny acetylsalicylové k prevenci srdečních příhod.

#### 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 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

Při doporučených dávkách tento přípravek neovlivňuje pacientovu schopnost reagovat a soustředit se. Překročení doporučeného dávkování může způsobit zhoršení koncentrace a rychlost reakce, a to zejména v kombinaci s alkoholem.

#### 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).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2 podle frekvencí MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2**

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Aplastická anémie, agranulocytóza a pancytopenie, včetně fatálních případů, leukopenie a trombocytopenie. <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaxe, anafylaktické/anafylaktoidní reakce: kožní a slizniční příznaky (jako jsou svědění, pálení, zarudnutí,

	kopřívka, otoky), dyspnoe a gastrointestinální potíže. V závažných případech: generalizovaná urtikarie, závažný angioedém (včetně angioedému laryngu), těžký bronchospasmus, srdeční arytmie, pokles krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhový šok. <sup>2</sup> Astmatické záchvaty (u pacientů se syndromem analgetického astmatu).
Není známo	Kounisův syndrom.
<b>Cévní poruchy</b>	
Není známo	Izolované hypotenzní reakce. <sup>3</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Fixní lékový exantém, Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom nebo poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi vzácné	Zhoršení poruchy funkce ledvin. <sup>4</sup>
Není známo	Intersticiální nefritida.
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Není známo	Reakce v místě vpichu (bolest a lokální reakce zahrnující flebitidu).

<sup>1</sup> Tyto reakce jsou považovány za reakce imunologické povahy. Mohou se objevit i přes předchozí opakované použití metamizolu bez komplikací. Příznaky trombocytopenie jsou sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži nebo sliznicích.

<sup>2</sup> Mohou se objevit i přes předchozí opakované použití metamizolu bez komplikací; mohou se objevit během aplikace injekce nebo několik hodin po ní; nicméně je běžné, že se vyskytují během první hodiny po podání.

<sup>3</sup> Po podání se mohou objevit izolované přechodné hypotenzní reakce (mohou být farmakologicky vyvolané, bez dalších doprovodných příznaků anafylaktické/anafylaktoidní reakce); ve vzácných případech mají tyto reakce formu kritického poklesu krevního tlaku. Rychlá intravenózní injekce může riziko takové hypotenzní reakce zvýšit.

<sup>4</sup> Zejména u pacientů s onemocněním ledvin v anamnéze může dojít k akutnímu zhoršení funkce ledvin (akutní selhání ledvin, v některých případech s oligurií, anurií nebo proteinurií). Ve vzácných případech se může objevit akutní intersticiální nefritida.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadoucucinky](http://sukl.gov.cz/nezadoucucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy*

Po akutním předávkování byly hlášeny reakce jako nauzea, zvracení, bolest břicha, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. kvůli intersticiální nefritidě), vzácně příznaky centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku (někdy progredující do šoku), jakož i srdeční arytmie (tachykardie). Po velmi vysokých dávkách může exkrece neškodného metabolitu (kyselina ribazonová) způsobit červené zbarvení moči.

#### *Léčba*

Není známo žádné specifické antidotum. Hlavní metabolit metamizolu, 4-N-methylaminoantipyrin, může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony  
ATC kód: N02BB02

Metamizol je pyrazolonové analgetikum s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky. Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některé údaje naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit 4-N-methylaminoantipyrin mohou mít kombinovaný centrální a periferní mechanismus účinku.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce a distribuce

Po intravenózním podání je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut.

#### Biotransformace

Hlavní aktivní metabolit je 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Zejména MAA, a do jisté míry také 4-aminoantipyrin (AA), přispívají ke klinickému účinku. Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % AUC u MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a N-4-formylaminoantipyrin (FAA) nemají klinický účinek. Farmakokinetika všech metabolitů je nelineární. Ke zhodnocení klinického významu tohoto zjištění jsou nutné další studie. Akumulace metabolitů při krátkodobé léčbě má malý klinický význam.

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

#### Eliminace

Přibližně 96 % intravenózní dávky značené radioaktivním izotopem bylo vyloučeno močí a asi 6 % stolicí. Z toho bylo 3 %  $\pm$  1 % MAA, 6 %  $\pm$  3 % AA, 26 %  $\pm$  8 % AAA, 23 %  $\pm$  4 % FAA.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů vzrostla expozice (AUC) 2 až 3násobně.

##### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebyli rozsáhle studováni. Dostupná data naznačují snížení eliminace některých metabolitů (AAA a FAA).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou jater se poločas MAA a FAA po jednorázové dávce zvýšil 3násobně (10 hodin), zatímco u AA a AAA nebyl nárůst zaznamenán.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Akutní toxicita*

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

Známky intoxikace zahrnují tachypnoi, sedaci a premortální křeče.

#### *Chronická toxicita*

Intravenózní injekce metamizolu u potkanů (150 mg/kg/den) a psů (50 mg/kg/den) byly dobře snášeny po období 4 týdnů.

Studie chronické toxicity po perorálním podání po dobu 6 měsíců byly prováděny u potkanů a psů. Denní dávky až do 300 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti u psů nevyvolaly žádné známky intoxikace. Vyšší dávky u obou druhů způsobily změny v biochemii séra a hemosiderózu v játrech a slezině; byly také zaznamenány známky anémie a toxicity kostní dřeně.

#### *Mutagenita*

V literatuře byly popsány pozitivní i negativní výsledky. Avšak studie *in vitro* a *in vivo* se specifickým materiálem společnosti Hoechst nepřinesly žádné náznaky mutagenních schopností.

#### *Kancerogenita*

V celoživotních studiích na potkanech a NMRI potkanech nebyly prokázány žádné karcinogenní účinky metamizolu.

#### *Reprodukční toxicita*

Studie na potkanech a králících neukázaly žádný teratogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Z důvodu možné inkompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

Po otevření ampulky: přípravek musí být použit okamžitě.

#### Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 25 °C po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného nebo Ringerovým roztokem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 20 minut při teplotě 25 °C po naředění 5% roztokem glukózy.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.



## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hnědá skleněná ampulka (sklo hydrolytické třídy I) obsahující 2 nebo 5 ml roztoku. Pět ampulek je uloženo ve vložce. 1, 2 nebo 20 vložek je uloženo v krabici.

Velikost balení: 5, 10 nebo 100 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Injekční roztok je možné ředit použitím 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku chloridu sodného nebo Ringerova roztoku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

07/594/16-C

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

Datum první registrace: 19. 7. 2017  
Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 6. 2025