

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metamizol Kalceks 500 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 500 mg metamizolnatriummonohydraat.

1 ampul (2 ml) bevat 1000 mg (1 g) metamizolnatriummonohydraat.

1 ampul (5 ml) bevat 2500 mg (2,5 g) metamizolnatriummonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, vrijwel kleurloze tot bruingelige oplossing, die praktisch geen deeltjes bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurend gebruik bij heftige pijn indien andere middelen gecontra-indiceerd zijn. Bij hoge koorts als andere therapieën geen effect hebben gehad of gecontra-indiceerd zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8) dient metamizol oplossing voor injectie te worden toegediend onder streng medisch toezicht en onder omstandigheden waarbij zo nodig noodhulp kan worden verleend.

Dosering

De dosering wordt bepaald door de intensiteit van de pijn of de koorts en de individuele reactiegevoeligheid voor metamizol oplossing voor injectie. Het is zeer belangrijk om de laagste dosis te kiezen die de pijn en koorts onder controle houdt.

Voor kinderen en jongeren tot 14 jaar kan 8-16 mg metamizol per kg lichaamsgewicht gegeven worden in een enkele dosis. In geval van koorts is een dosis van 10 mg metamizol per kilogram lichaamsgewicht doorgaans voldoende voor kinderen.

Volwassenen en jongeren vanaf 15 jaar oud (> 53 kg) kunnen tot 1.000 mg nemen in een enkele dosis. Afhankelijk van de dagelijkse maximumdosis kan een enkele dosis tot 4 keer daags genomen worden met intervallen van 6-8 uur.

Een duidelijk effect kan verwacht worden 30 minuten na parenterale toediening.

Om het risico op een hypotensieve reactie te verminderen, moet de intraveneuze injectie zeer langzaam toegediend worden.

In de volgende tabel worden de aanbevolen enkele doses en de maximale dagelijkse doses weergegeven afhankelijk van het gewicht of de leeftijd:

Lichaamsgewicht		Enkele dosis		Dagelijkse maximumdosis	
kg	leeftijd	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 maanden	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400

9-15	1-3 jaar	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1.000
16-23	4-6 jaar	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1.600
24-30	7-9 jaar	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2.000
31-45	10-12 jaar	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1.000-2.800
46-53	13-14 jaar	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1.600-3.600
>53	> 15 jaar	1,0-2,0*	500-1.000*	4,0-8,0*	2.000- 4.000*

* Indien nodig kan de enkele dosis verhoogd worden tot 5 ml (wat overeenkomt met 2.500 mg metamizol) en de dagelijkse dosis tot 10 ml (wat overeenkomt met 5.000 mg metamizol).

De dosering dient te worden aangepast op geleide van de hevigheid van de pijnklachten, verhoging van de lichaamstemperatuur en de individuele reactie van de patiënt.

Volwassenen

De gebruikelijke aanbevolen dosis is 500 mg tot 1 g (1-2 ml) metamizol gegeven via een langzame intraveneuze injectie (maximaal 1 ml/min), tot 4 keer per dag met tussenpozen van ten minste 4 uur. De maximale dagelijkse dosis dient niet hoger te zijn dan 5 g.

Speciale populaties

Ouderen, zwakkere patiënten en patiënten met verminderde creatinineklaring

De dosis moet verlaagd worden bij ouderen, zwakkere patiënten met verminderde creatinineklaring, want de eliminatie van de metabolische producten van metamizol kan langer duren.

Verminderde nier- of leverfunctie

Aangezien de eliminatiesnelheid vermindert bij een verminderde nier-of leverfunctie, dienen hoge doses te worden vermeden. (zie rubriek 5.2).

Metamizol oplossing voor injectie dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nieraandoening (kreatinineklaring <30 ml/min) en/of een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Er is geen dosisvermindering nodig bij kortetermijngebruik. Tot nu toe zijn er onvoldoende gegevens over langetermijngebruik van metamizol bij patiënten met ernstige lever- en nierstoornissen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Metamizol mag zowel intramusculair als intraveneus worden toegediend.

Een intraveneuze injectie dient langzaam te worden toegediend, met een maximale toedieningssnelheid van 1 ml per minuut. De patiënt dient hierbij op de rug te liggen.

Tijdens de injectie dienen de bloeddruk, hartslag en ademhaling gecontroleerd te worden. De temperatuur van oplossing die bereid is voor intramusculaire injectie, dient de lichaamstemperatuur te benaderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere pyrazolonderivaten of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Agranulocytose in de medische voorgeschiedenis door metamizol, andere pyrazolonen of pyrazolidinen.
- Een voorgeschiedenis van een hevige allergische reactie (bijv. astma-aanval, angio-oedeem of anafylaxie) die verband hield met toediening van paracetamol, acetylsalicylzuur of een ander niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID).
- Een ernstige nieraandoening (kreatinineklaring <30 ml/min).
- Een ernstige leveraandoening.

- Acute hepatische porfyrie.
- Verminderde beenmergfunctie of ziekten van het hematopoëtisch systeem.
- Erfelijke glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (verhoogde kans op hemolyse).
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Agranulocytose

Behandeling met metamizol kan agranulocytose veroorzaken, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.8). Het kan ook optreden als metamizol eerder zonder complicaties is gebruikt.

Agranulocytose door metamizol is een idiosyncratische bijwerking. Het is niet dosisafhankelijk en kan op elk moment tijdens de behandeling optreden, zelfs kort na stopzetting van de behandeling.

Patiënten moeten de instructie krijgen om hun behandeling te staken en onmiddellijk medische hulp te zoeken indien zich symptomen voordoen die wijzen op agranulocytose (bijv. koorts, koude rillingen, keelpijn en pijnlijke veranderingen van het slijmvlies, met name in de mond, neus en keel of in de genitale of anale regio).

Als metamizol wordt ingenomen tegen koorts, kunnen sommige symptomen van opkomende agranulocytose onopgemerkt blijven. Ook kunnen symptomen gemaskeerd blijven bij patiënten die een antibioticabehandeling krijgen.

Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op agranulocytose, dient onmiddellijk een compleet bloedbeeld (inclusief differentiatie) te worden gedaan en in afwachting van de resultaten dient de behandeling te worden gestaakt. Bij bevestiging mag de behandeling niet opnieuw worden geïntroduceerd (zie rubriek 4.3).

Metamizol dient uitsluitend te worden gebruikt als het voordeel van de behandeling de mogelijke kans op bijwerkingen overtreft, of als er geen beschikbaar of geschikt alternatief bestaat.

Anafylactische shock

Het gebruik van metamizol is in verband gebracht met een verhoogde kans op zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen, waaronder (mogelijk dodelijke) anafylactische shock (zie ook rubriek 4.8).

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Parenterale toediening van metamizol gaat gepaard met een verhoogde kans op anafylactische en anafylactoïde reacties (zie ook rubriek 4.8).

De kans op het ontwikkelen van dergelijke reacties is met name verhoogd bij de volgende patiëntengroepen (zie ook rubriek 4.3):

- patiënten met asthma bronchiale, in het bijzonder bij gelijktijdige aanwezigheid van rinosinusitis en neuspoliepen;
- patiënten met chronische urticaria;
- patiënten met een alcoholintolerantie. Deze patiënten reageren op kleine hoeveelheden alcohol met symptomen als niezen, waterige ogen en blozen ('flushing'). Deze symptomen kunnen duiden op niet-gediagnosticeerd analgetica-astma;
- patiënten die overgevoelig zijn voor de kleurstoffen (bijv. tartrazine) of conserveringsmiddelen (bijv. benzoaten).

Bij deze patiënten dient metamizol niet te worden gebruikt, tenzij dit gebruik absoluut noodzakelijk is, de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig zijn afgewogen, en het gebruik plaatsvindt onder streng medisch toezicht.

Hypotensie

In sommige gevallen kan de parenterale toediening van metamizol dosisafhankelijke hypotensieve reacties veroorzaken (zie ook rubriek 4.8).

In de volgende gevallen bestaat er een verhoogde kans op hypotensie:

- bij snelle toediening van een intraveneuze injectie met metamizol;
- bij patiënten met hypotensie, patiënten met hypovolemie of gedehydrateerde patiënten, en bij patiënten met hemodynamische instabiliteit of circulatiefalen (bijv. patiënten met een myocardinfarct of polytraumapatiënten);
- bij patiënten met hoge koorts.

Bij deze patiënten dient het gebruik van metamizol zorgvuldig overwogen te worden, en dient de geneesmiddeltoediening plaats te vinden onder streng medisch toezicht en nauwlettende controle van de patiënt. Er kunnen preventieve maatregelen nodig zijn om de kans op hypotensieve reacties te verkleinen (bijv. stabiliseren van de bloedsomloop).

Ernstige huidreacties

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's, 'severe cutaneous adverse reactions'), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld bij de behandeling met metamizol.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties.

Wanneer zich tekenen en symptomen voordoen die wijzen op deze reacties, moet de toediening van metamizol onmiddellijk worden stopgezet en mag die op geen enkel moment worden hervat (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

Gevalen van acute hepatitis van voornamelijk hepatocellulair patroon werden gemeld bij patiënten die met metamizol werden behandeld, met een aanvang van enkele dagen tot een paar maanden na de start van de behandeling. Tekenen en symptomen omvatten verhoogde leverenzymen in het serum met of zonder geelzucht, vaak in het kader van andere overgevoeligheidsreacties op het geneesmiddel (bijv. huiduitslag, bloeddyscrasieën, koorts en eosinofilie) of gepaard gaande met kenmerken van auto-immuunhepatitis. De meeste patiënten herstelden bij stopzetting van de behandeling met metamizol; toch werd in geïsoleerde gevallen progressie naar acuut leverfalen gemeld waarvoor levertransplantatie nodig was.

Het mechanisme van door metamizol geïnduceerd leverletsel is niet volledig opgehelderd, maar de beschikbare gegevens duiden op een immuno-allergisch mechanisme.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts indien symptomen die wijzen op leverletsel optreden. Bij dergelijke patiënten moet metamizol worden stopgezet en moet de leverfunctie worden beoordeeld.

Metamizol mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een episode van leverletsel tijdens de behandeling met metamizol, waarvoor geen andere oorzaak van leverletsel is vastgesteld.

Tijdens toediening van metamizol is melding gemaakt van hemolytische anemie, aplastische anemie en gevallen van pemphigus vulgaris (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met ernstige coronaire hartziekten of ernstige stenose van bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien, dient metamizol uitsluitend te worden toegediend onder strenge controle van het functioneren van de bloedsomloop.

Om ervoor te zorgen dat de geneesmiddeltoediening gelijk gestopt kan worden bij de eerste tekenen van een anafylactische/anafylactoïde reactie en om een te sterke bloeddruk daling te voorkomen, dient metamizol bij intraveneus gebruik langzaam te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie dient de toediening van metamizol zorgvuldig overwogen te worden en dienen de nodige voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen (zie rubriek 4.2 en 5.3). Bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie (kreatinineklaring <30 ml/min) is het gebruik van metamizol oplossing voor injectie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van metamizol is in verband gebracht met acute porfyrieanvallen, en wordt onveilig geacht voor patiënten met porfyrie (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische inductie van metaboliserende enzymen

Metamizol kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion, efavirenz, methadon, valproaat, cyclosporine, tacrolimus of sertraline kan een vermindering in plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol gelijktijdig wordt toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Gelijktijdige toediening van metamizol en chloorpromazine kan leiden tot ernstige hypothermie.

Gelijktijdig gebruik van metamizol met methotrexaat kan de hematotoxiciteit van methotrexaat verhogen, met name bij oudere patiënten. Deze combinatie dient daarom te worden vermeden.

Bij gelijktijdig gebruik kan metamizol de effecten van acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming verminderen. Daarom dient metamizol voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die acetylsalicylzuur in een lage dosering nemen voor cardiovasculaire bescherming.

De behandeling met metamizol (1500 mg per dag) gedurende 4 dagen verhoogde het CYP2B6-gemedieerde metabolisme van een enkele dosis (150 mg) bupropion. Dit verlaagde de AUC_{inf} van bupropion significant met 31% en verhoogde de AUC_{inf} van hydroxybupropion met 43%. Deze effecten waren statistisch significant. De klinische gevolgen van deze interactie zijn echter onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en bupropion gelijktijdig worden gebruikt.

Pyrazolonen hebben een bekend potentieel voor het veroorzaken van interacties met orale anticoagulantia, captopril, lithium en triamteren, en voor het beïnvloeden van de werkzaamheid van antihypertensiva en diuretica. Het is niet bekend of dergelijke interacties ook kunnen optreden met metamizol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van metamizol bij zwangere vrouwen.

Op basis van gepubliceerde gegevens is er geen bewijs voor teratogene of embryotoxische effecten bij zwangere vrouwen die gedurende het eerste trimester (n=568) blootgesteld werden aan metamizol. Bij speciale gevallen kunnen enkelvoudige doses metamizol gedurende het eerste en tweede trimester aanvaardbaar zijn indien er geen andere behandelingsopties zijn. Over het algemeen echter wordt het gebruik van metamizol tijdens het eerste en tweede trimester niet aanbevolen. Gebruik gedurende het derde trimester gaat gepaard met foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus) en dus is het gebruik van metamizol tijdens het derde trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In geval van onbedoeld gebruik van metamizol tijdens het derde trimester dienen het vruchtwater en de ductus arteriosus gecontroleerd te worden via echografie en echocardiografie.

Metamizol gaat door de placentawand.

Bij dieren veroorzaakte metamizol reproductietoxiciteit, maar geen teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

De afbraakproducten van metamizol worden in belangrijke mate afgescheiden in de moedermelk en een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vooral het herhaaldelijk gebruik van metamizol tijdens de borstvoeding moet daarom vermeden worden. In geval van een enkele toediening van metamizol wordt moeders aangeraden om de moedermelk gedurende 48 uur na de toediening af te kolven en weg te doen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens over mogelijk effect van metamizol op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Metamizol kan sufheid, vermoeidheid en hypotensie veroorzaken. Daarom dient patiënten verteld te worden niet te rijden, geen machines te bedienen en geen andere handelingen te verrichten waarbij oplettendheid geboden is.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden weergegeven in overeenstemming met de systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA en de frequentie volgens MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: leukopenie.

Zeer zelden: granulocytopenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), trombocytopenie, aplastische anemie.

Niet bekend: hemolytische anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische/anafylactoïde reacties; anafylactische shock (mogelijk dodelijk).

Deze reacties kunnen optreden tijdens de injectie of in de eerste uren na toediening. Doorgaans ontstaan dergelijke reacties binnen een uur na de geneesmiddeltoediening. Matige anafylactische/anafylactoïde reacties komen tot uiting in de vorm van huid- en slijmvlieskklachten (zoals jeuk, branderig gevoel, roodheid, netelroos en zwelling) of, in zeldzame gevallen, maagdarmlklachten.

In ernstigere gevallen kunnen gegeneraliseerde symptomen ontstaan, zoals hevig angio-oedeem, hevige bronchospasmen, dyspneu, aritmie en hypotensie, welke kunnen uitmonden in een mogelijk dodelijke anafylactische shock.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: porfyrie.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypotensie (zie rubriek 4.4).

Snelle toediening van intraveneuze injecties kan de kans op een hypotensieve reactie vergroten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: er is melding gemaakt van bronchospasmen bij gevoelige astmapatiënten na toediening van metamizol.

Maagdarmlstelselaandoeningen

Niet bekend: misselijkheid, braken, irritatie van de maag, droge mond.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: door een geneesmiddel veroorzaakt leverletsel, waaronder acute hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag.

Zelden: Stevens-Johnsonsyndroom, syndroom van Lyell (toxische epidermale necrolyse), erythema multiforme en pemphigus vulgaris.

Niet bekend: DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen), diaforese, urticaria, en erythema fixatum kunnen optreden.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid als syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen) gemeld in verband met de behandeling met metamizol (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: reversibele nierinsufficiëntie (zoals oligurie, anurie en proteïnurie).

Zeer zelden: interstitiële nefritis.

Niet bekend: acute nierinsufficiëntie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: pijn en plaatselijke reacties op de injectieplaats. Bij intraveneuze toediening van metamizol kan dit soms leiden tot flebitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Misselijkheid, braken, irritatie van de maag, buikpijn, droge mond, vermoeidheid, huiduitslag en hypotensie (soms uitmondend in shock) zijn de voornaamste bijwerkingen die waargenomen kunnen worden na intraveneuze toediening van metamizol. Andere toxische manifestaties zijn onder meer zwakte, hoofdpijn, koorts en urticaria.

Na acute overdosering is ook melding gemaakt van verminderde nierfunctie/acute nierinsufficiëntie (bijv. als gevolg van interstitiële nefritis), symptomen met betrekking tot het centraal zenuwstelsel (duizeligheid, sufheid, coma, convulsies) en tachycardie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor metamizol. De behandeling heeft een symptomatisch karakter. De voornaamste metaboliet (4-methylaminoantipyrine; MAA) kan geëlimineerd worden met behulp van hemodialyse, hemofiltratie of hemoperfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, pyrazolonen,
ATC-code: N02BB02

Metamizol is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) en behoort tot de pyrazolonen. Metamizol heeft een sterk analgetisch, antipyretisch en spasmolytisch effect, maar slechts een beperkte anti-inflammatoire werkzaamheid.

Metamizol vermindert de prostaglandinesynthese in zowel het perifeer als het centraal zenuwstelsel door middel van remming van cyclo-oxygenase-1 (COX-1) en cyclo-oxygenase-2 (COX-2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van MAA bedraagt bij intramusculaire injectie circa 87%. Na intramusculaire toediening van een enkele metamizoldosis van 1 g bedroeg de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van MAA en van 4-aminoantipyrine (AA) respectievelijk 11,4 mg/l en 1,6 mg/l. De tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) bedroeg voor MAA en AA respectievelijk 1,7 uur en 5,5 uur.

De plasma-eiwitbinding is circa 58% voor MAA, 48% voor AA, 18% voor 4-formylaminoantipyrine (FAA), en 14% voor 4-acetylaminoantipyrine (AAA). De plasmahalfwaardetijd bedraagt *in vitro* ongeveer 16 minuten. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) van MAA is na intraveneuze toediening van metamizol ongeveer 27 l. Metamizol passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. Bij gebruik van therapeutische doses worden werkzame metabolieten in de moedermelk uitgescheiden.

Metamizol ondergaat in de lever uitgebreide en complexe biotransformatie, en de voornaamste metabolieten van metamizol beschikken over farmacologische werkzaamheid. De klinische effecten zijn voornamelijk toe te schrijven aan 4-methylaminoantipyrine (MAA) en in mindere mate aan 4-aminoantipyrine (AA). AAA en FAA worden niet geacht over farmacologische werkzaamheid te beschikken.

Metamizol wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten. De belangrijkste metabolieten die in de urine aanwezig zijn, zijn de niet-werkzame metabolieten AAA en FAA. Na intraveneuze toediening werd van een radioactief gelabelde dosis meer dan 90% teruggevonden in de urine en minder dan 10% in de feces. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van MAA en AA bedraagt respectievelijk circa 3 uur en circa 6 uur.

Speciale populaties

Bij oudere mensen en patiënten met leveraandoeningen is de eliminatiefase van MAA verlengd. Bij deze patiënten dient toediening van hoge doses vermeden te worden.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie worden verlaagde doses metamizol aangeraden. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor zuigelingen/kinderen <6 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit.

Niet-klinische gegevens over acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering duiden niet op veiligheidsgerelateerde zorgen die niet al elders in deze Samenvatting van de productkenmerken beschreven zijn.

Uit gegevens over genotoxiciteit blijkt dat metamizol niet genotoxisch was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Verdund zoutzuur (voor instellen pH)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml of 5 ml oplossing in een bruine (geelbruine) ampul van hydrolytisch glas van type I.

Verpakkingsgrootten:

ampullen van 2 ml: 10 ampullen per kartonnen doos;

ampullen van 5 ml: 5 ampullen per kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

Rīga LV-1057

Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114598

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 2015

Datum van laatste verlenging: 28 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8: 10 maart 2025