

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyralgina MAX, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 71,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę)

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, podłużne tabletkę powlekane, o długości około 21 mm i szerokości 9 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pyralgina MAX jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej w:

- ostrym, silnym bólu po urazach lub operacjach;
- kolkach;
- bólu nowotworowym;
- innym ostrym lub przewlekłym silnym bólu, gdy zastosowanie innych środków leczniczych jest przeciwwskazane;
- wysokiej gorączce, która nie reaguje na inne środki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na produkt leczniczy Pyralgina MAX. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i (lub) gorączki.

Dorośli

Dorośłym i młodzieży w wieku 15 lat lub więcej (>53 kg) można podawać maksymalnie 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 do 60 minut od podania doustnego.

W tabeli poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne od

masy ciała lub wieku:

Masa ciała kg	Wiek lata	Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobową	
		tabletki	mg	tabletki	mg
>53	≥15 lat	pół do jednej tabletki 1000 mg	500–1000	4 tabletki po 1000 mg	4000

Czas stosowania

Czas stosowania jest uzależniony od rodzaju i nasilenia objawów. W przypadku długotrwałego leczenia z użyciem metamizolu niezbędne są regularne kontrolne badania krwi, w tym morfologii krwi z rozmazem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni oraz pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny

U osób w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny dawkę należy zmniejszyć ze względu na możliwość wydłużenia czasu eliminacji z organizmu produktów metabolizmu metamizolu.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji jest zmniejszona, dlatego należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki, gdy produkt stosowany jest przez krótki czas. Dotychczasowe doświadczenia związane z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby i nerek są niewystarczające.

Dzieci i młodzież

Produkt Pyralgina MAX nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat ze względu na stałą zawartość metamizolu w jednej tabletkce wynoszącą 1000 mg. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne lub moce produktu, które można odpowiednio dawkować u mniejszych dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki przyjmuje się popijając dostateczną ilością płynu (np. szklanką wody). Nie należy żuć tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazolonu i pirazolidyny. Dotyczy to również pacjentów, u których po zastosowaniu tych substancji rozwinęła się na przykład agranulocytoza lub ciężkie reakcje skórne (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznanym zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką, obrzękiem naczynioworuchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktoidalną (np. pokrzywka, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy) na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) lub choroby układu krwiotwórczego.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy).
- Ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wywołania ataku porfirii).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Pyralgina MAX zawiera metamizol (pochodną pirazolonu), którego stosowanie wiąże się z rzadkim, lecz zagrażającym życiu ryzykiem wystąpienia wstrząsu i agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną na metamizol są szczególnie narażeni na ryzyko wystąpienia takiej samej reakcji również na inne nieopioidowe leki przeciwbólowe.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub inna reakcja o podłożu immunologicznym na metamizol (np. agranulocytoza) są również szczególnie narażeni na ryzyko wystąpienia takiej samej reakcji na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub inna reakcja o podłożu immunologicznym na inne pirazolony, pirazolidyny lub inne nienarkotyczne leki przeciwbólowe, są również narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia takiej samej reakcji na metamizol.

Agranulocytoza

Gdy tylko wystąpią objawy neutropenii (< 1500 neutrofilów/ mm^3), należy natychmiast przerwać leczenie i monitorować parametry morfologiczne krwi, aż sytuacja się unormuje.

Należy poinformować pacjentów o tym, aby w natychmiast przerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem w razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów agranulocytozy: nieoczekiwane pogorszenie stanu zdrowia (takie jak gorączka, dreszcze, ból gardła, trudności w połykaniu), utrzymująca się lub nawracająca gorączka i bolesne zmiany błon śluzowych, szczególnie w jamie ustnej, nosie i gardle oraz w okolicy narządów płciowych i odbytu. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Pyralgina MAX i wykonać badanie krwi (w tym rozmazu). Nie należy odkładać przerwania leczenia do momentu uzyskania wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8).

Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia objawów trombocytopenii, takich jak zwiększona skłonność do krwawień oraz wybroczyny na skórze i błonach śluzowych (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać stosowanie leku Pyralgina MAX i wykonać badanie morfologii krwi (w tym rozmazu). Nie należy odkładać przerwania leczenia do czasu uzyskania wyników badań laboratoryjnych.

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia objawów pancytopenii, należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać pełne badanie krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zgłosił się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią oznaki choroby i objawy, które wskazują na dyskrazję krwi (np. ogólnie złe samopoczucie, infekcje, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienie, bladość).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktyoidalne

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych po przyjęciu metamizolu jest znacznie podwyższone u pacjentów:

- z zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3);
- z astmą oskrzelową, szczególnie przy jednoczesnym występowaniu zapalenia zatok przynosowych i polipów w nosie;
- z przewlekłą pokrzywką;
- z nietolerancją niektórych barwników (np. tartrazyna) lub konserwantów (np. benzoesany);
- z nietolerancją alkoholu objawiającą się kichaniem, łzawieniem oczu i silnym zaczerwienieniem twarzy w reakcji nawet na niewielkie ilości alkoholu; może to wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę analgetyczną (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z uczuleniem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Dlatego podczas stosowania metamizolu zaleca się zachować szczególną ostrożność u pacjentów z astmą lub atopią.

Przed podaniem pacjentowi produktu Pyralgina MAX należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski. Pacjentom ze zwiększonym ryzykiem reakcji rzekomoanafilaktycznych wolno podawać produkt Pyralgina MAX tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3). Jeżeli w takich przypadkach stosowany jest produkt Pyralgina MAX, pacjent powinien być

ściśle monitorowany pod względem medycznym i powinna być dostępna pomoc doraźna. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podawać go w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas leczenia metamizolem notowano występowanie ciężkich reakcji skórnych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne. W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o wystąpieniu tych reakcji leczenie metamizolem należy natychmiast odstawić i nie wolno go już nigdy ponownie wprowadzać (patrz punkt 4.3).

Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem notowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, przebiegającego głównie z uszkodzeniem komórek wątrobowych i pojawiającego się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, w tym z żółtaczką, często w kontekście innych reakcji nadwrażliwości na leki (np. wysypka skórna, dyskracje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby na podłożu autoimmunologicznym. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia metamizolem, jednak w pojedynczych przypadkach notowano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepienia tego narządu.

Mechanizm powodujący uszkodzenie wątroby na skutek stosowania metamizolu nie jest jasno określony, ale dane wskazują na występowanie mechanizmu immunologiczno-alergicznego.

Pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów świadczących o uszkodzeniu wątroby. U takiego pacjenta należy przerwać leczenie metamizolem i wykonać badania czynności wątroby.

Nie należy ponownie wdrażać leczenia metamizolem, jeśli u pacjenta nastąpiło uszkodzenie wątroby podczas stosowania metamizolu, w przypadku, gdy nie stwierdzono innych przyczyn uszkodzenia wątroby.

Izolowane reakcje przebiegające ze spadkiem ciśnienia tętniczego

Metamizol może powodować reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8).

Reakcje te mogą być zależne od dawki. Wystąpienie ich jest bardziej prawdopodobne w przypadku pozajelitowego niż dojelitowego podania metamizolu. Ryzyko wystąpienia takich reakcji zwiększa się u pacjentów:

- z istniejącym wcześniej niedociśnieniem, niedoborem płynów lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub rozpoczynającą się niewydolnością krążenia (np. pacjenci po zawale mięśnia sercowego lub urazach mnogich);
- z wysoką gorączką.

Dlatego w przypadku tych pacjentów należy rozważyć potrzebę podania produktu, a w razie zastosowania prowadzić ścisły nadzór. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

U pacjentów, u których koniecznie należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. w przypadku ciężkiej choroby wieńcowej lub istotnych zwężeń naczyń domózgowych, metamizol można stosować tylko pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, metamizol powinien być stosowany jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i wdrożeniu odpowiednich środków ostrożności (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych metamizolem odnotowano nieprawidłowości w testach laboratoryjnych opartych na reakcji Trindera lub podobnych reakcjach (takich jak oznaczanie stężenia kreatyniny, trójglicerydów, cholesterolu HDL lub stężenia kwasu moczowego w surowicy).

Sód

Produkt leczniczy zawiera 71,3 mg sodu na 1 tabletkę co odpowiada 3,56% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących:

Metamizol może indukować enzymy metabolizujące, w tym CYP2B6 i CYP3A4.

Jednoczesne podawanie metamizolu i bupropionu, efawirenu, metadonu, walproinianu, cyklosporyny, takrolimusu lub sertraliny może zmniejszyć stężenie tych leków w osoczu i ograniczyć ich skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z metamizolem; w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny może prowadzić do ciężkiej hipotermii.

Stosowanie metamizolu wraz z metotreksatem może zwiększać hemotoksyczność metotreksatu, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.

W przypadku jednoczesnego stosowania, metamizol może zmniejszać działanie przeciwplatek małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metamizolu u pacjentów, którzy stosują małe dawki kwas acetylosalicylowy ze wskazań kardiologicznych.

W przypadku pochodnych pirazolonu, do których należy metamizol, wiadomo, że może dochodzić do interakcji z kaptoprylem, litem i triamterenem oraz mogą zmieniać skuteczność leków obniżających ciśnienie tętnicze i moczopędnych. Brak jest informacji, czy metamizol również powoduje takie interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metamizolu u kobiet w ciąży.

Na podstawie opublikowanych danych pochodzących od kobiet w ciąży otrzymujących metamizol w pierwszym trymestrze (n=568) nie zidentyfikowano żadnych dowodów świadczących o działaniu teratogennym lub embriotoksycznym. W wybranych przypadkach dopuszczalne może być podanie metamizolu w pojedynczych dawkach w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, gdy nie ma innej możliwości leczenia. Zasadniczo jednak nie zaleca się stosowania metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Stosowanie metamizolu w trzecim trymestrze ciąży wiąże się ze szkodliwym wpływem na płód (zaburzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), a zatem metamizol jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W razie nieumyślnego podania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy skontrolować płyn owodniowy i przewod tętniczy w badaniu ultrasonograficznym i echokardiograficznym.

Chociaż metamizol jest jedynie słabym inhibitorem syntezy prostaglandyn, nie można wykluczyć możliwości powikłań okołoporodowych wynikających ze zmniejszenia agregacji płytek krwi u matki i dziecka.

Metamizol przechodzi przez barierę łożyskową.

U zwierząt metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie działał teratogennie (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produkty rozkładu metamizolu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w znaczących ilościach i nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Z tego względu należy w szczególności unikać wielokrotnego stosowania metamizolu w okresie karmienia piersią. W przypadku jednorazowego podania metamizolu należy zalecić matkom zbieranie i wylewanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano upośledzenia zdolności koncentracji i reagowania. Jednakże jako środek ostrożności, przynajmniej w razie stosowania większych dawek, należy uwzględnić możliwość upośledzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługi maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem. Dotyczy to szczególnie połączenia z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Główne działania niepożądane metamizolu wynikają z reakcji nadwrażliwości. Najbardziej znaczące są wstrząs i agranulocytoza. Te reakcje występują rzadko lub bardzo rzadko, ale zagrażają życiu i mogą wystąpić nawet jeśli metamizol był wcześniej podawany bez powikłań.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, w tym przypadki zakończone zgonem, trombocytopenia.

Częstość nieznana: niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, w tym przypadki zakończone zgonem.

Te reakcje mogą wystąpić także u osób, u których metamizol był wcześniej stosowany bez powikłań. Pojedyncze doniesienia wskazują, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy może się zwiększyć w przypadku podawania metamizolu przez okres dłuższy niż jeden tydzień. Reakcja ta nie zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia.

Do typowych objawów agranulocytozy należą: wysoka gorączka, dreszcze, bóle gardła, trudności w połykaniu oraz stany zapalne błony śluzowej jamy ustnej, nosa, gardła, narządów płciowych i odbytnicy. U pacjentów otrzymujących antybiotyki te objawy mogą mieć niewielkie nasilenie.

Węzły chłonne oraz śledziona mogą pozostać bez zmian lub być tylko nieznacznie powiększone. Opadanie krwinek czerwonych jest przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub zanikają całkowicie. Zwykle, lecz nie zawsze, wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi są prawidłowe (patrz punkt 4.4).

Dla powrotu do zdrowia kluczowe jest niezwłoczne przerwanie leczenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się natychmiastowe odstawienie metamizolu, nie czekając na wyniki badań laboratoryjno-diagnostycznych, w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia stanu ogólnego, utrzymującej się lub nawracającej gorączki lub wystąpienia bolesnych zmian błon śluzowych (szczególnie w jamie ustnej, nosie i gardle).

Typowe objawy małopłytkowości to zwiększona podatność na krwawienie i (lub) występowanie krwawych wybroczyn na skórze i błonach śluzowych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu i wykonać pełną morfologię krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne*.

Bardzo rzadko: zespół astmy analgetycznej.

U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej reakcje uczuleniowe objawiają się typowymi napadami astmy.

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny*.

*Reakcje te występują głównie podczas pozajelitowego stosowania metamizolu i mogą być ciężkie i zagrożające życiu, w niektórych przypadkach nawet zakończone zgonem. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

Takie reakcje na produkty lecznicze mogą wystąpić podczas wstrzyknięcia, bezpośrednio po podaniu lub mogą również wystąpić kilka godzin po wstrzyknięciu; jednakże w większości przypadków mają one miejsce w ciągu pierwszej godziny po podaniu.

Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność i - rzadziej - zaburzenia żołądka i jelit. Takie łżej przebiegające odczyny mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (także w obrębie krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem. U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej reakcje uczuleniowe objawiają się typowymi napadami astmy.

W przypadku wystąpienia pierwszych oznak wstrząsu, tj. takich jak zimne poty, zawroty głowy, przebarwienia skóry, uczucie dyskomfortu w okolicy serca, należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Dlatego w sytuacji wystąpienia reakcji skórnych należy natychmiast przerwać stosowanie metamizolu.

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: Zespół Kounisa.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbędnie często: podczas lub po podaniu produktu mogą wystąpić reakcje hipotensyjne, które prawdopodobnie są uwarunkowane farmakologicznie i nie towarzyszą im objawy reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Mogą prowadzić one do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

W przypadku bardzo wysokiej gorączki może wystąpić, zależne od dawki, krytyczne zmniejszenie ciśnienia krwi bez objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbędnie często: utrwalona wysypka polekowa.

Rzadko: wysypka (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: mogą wystąpić: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN).

Częstość nieznana: reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: nagłe pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz oraz ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano czerwone zabarwienie moczu. Można to przypisać obecności nieszkodliwego metabolitu metamizolu – kwasowi rubazonowemu, który występuje w niskim stężeniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W związku z leczeniem metamizolem zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadkach ostrego przedawkowania obserwowano nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia czynności nerek i (lub) ostrą niewydolność nerek (np. śródmiąższowe zapalenie nerek) oraz, rzadziej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) a także spadek ciśnienia krwi, który może prowadzić do wstrząsu i tachykardii.

Po przyjęciu bardzo dużych dawek, wydalanie kwasu rubazonowego może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka na metamizol. Jeśli metamizol był przyjmowany niedawno, można próbować ograniczyć wchłanianie w organizmie poprzez zastosowanie środków detoksykacji pierwotnej (płukanie żołądka) lub środków zmniejszających wchłanianie (np. węgla aktywnego). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) można usunąć przez zastosowanie hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

Leczenie intoksykacji, podobnie jak zapobieganie ciężkim powikłaniom, może powodować konieczność zastosowania ogólnej i specjalistycznej opieki medycznej na oddziale intensywnej terapii.

Natychmiastowe postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości (wstrząsu)

Należy przerwać stosowanie metamizolu, jeśli wystąpią pierwsze objawy nadwrażliwości (np. reakcje skórne, takie jak pokrzywka i zaczerwienienie, niepokój, ból głowy, napady pocenia, nudności).

Należy zapewnić dostęp żylny. Oprócz typowych środków doraźnych, takich jak pozycja Trendelenburga, utrzymanie drożności dróg oddechowych i podanie tlenu, może być konieczne podanie sympatykomimetyków, preparatów zwiększających objętość krwi lub glikokortykosteroidów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony, kod ATC: N02BB02

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Wyniki badań wskazują, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i metabolizm

Po podaniu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do aktywnego metabolitu 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), którego biodostępność wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Pokarm nie wpływa na kinetykę metamizolu.

Główny metabolit metamizolu (MAA) ulega dalszemu metabolizmowi w wątrobie przez oksydację, demetylację, a następnie acetylację.

Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA, w pewnym stopniu także jej metabolit, 4-aminoantypiryna (AA). Wartość pola pod krzywą (AUC) dla AA wynosi około 25% pola pod krzywą dla MAA. Metabolity 4-N-acetyloaminoantypiryna (AAA) i 4-N-formyloaminoantypiryna (FAA) są prawdopodobnie farmakologicznie nieaktywne.

Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy.

Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest dotychczas poznane. Podczas krótkotrwałego leczenia kumulacja metabolitów ma niewielkie znaczenie.

Dystrybucja

Metamizol przenika przez łożysko. Wszystkie metabolity metamizolu są wydzielane do mleka ludzkiego.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 58% dla MAA, 48% dla AA, 18% dla FAA i 14% dla AAA.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania metamizolu w osoczu wynosi około 14 minut.

Okolo 96% znakowanej izotopem promieniotwórczym dawki wykrywane jest w moczu, a około 6% w kale.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki zidentyfikowano 85% wydalonych z moczem metabolitów, z czego 3±1% stanowiła MAA, 6±3% AA, 26±8% AAA i 23±4% FAA. Klirens nerkowy po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu wynosił dla MAA 5±2, dla AA 38±13, dla AAA 61±8 i dla FAA 49±5 ml/min. Okres półtrwania w osoczu wynosił odpowiednio 2,7±0,5 godziny dla MAA, 3,7±1,3 godziny dla AA, 9,5±1,5 godziny dla AAA i 11,2±1,5 godziny dla FAA.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wartość AUC zwiększa się 2-3-krotnie.

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki doustnej zwiększył się około trzykrotnie, natomiast w przypadku AA i AAA okres półtrwania nie wzrósł w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci wykazują szybszą eliminację metabolitów niż dorośli.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszony stopień eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). Dlatego u tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne są badania na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzane na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały przez 6 miesięcy *per os* po 100-900 mg metamizolu na kg masy ciała. W największej dawce (900 mg na kg masy ciała) po 13 tygodniach zaobserwowano zwiększenie liczby retykulocytów oraz ciałek Heinza.

Psy otrzymywały przez 6 miesięcy metamizol w dawkach od 30 mg do 600 mg na kg masy ciała. W zależności od dawki od 300 mg na kg masy ciała zaobserwowano niedokrwistość hemolityczną oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Istnieją sprzeczne wyniki badań mutagenności metamizolu *in vitro* i *in vivo* przeprowadzanych w tych samych systemach testowych.

Długookresowe badania na szczurach nie wykazały rakotwórczego potencjału. W dwóch z trzech badań długookresowych na myszach przy podawaniu dużych dawek zaobserwowano liczne gruczolaki komórek wątroby.

Badania nad embriotoksycznością na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenne.

Śmierć zarodków zaobserwowano u królików już przy dawce dobowej 100 mg na kg masy ciała, która nie jest śmiertelna dla matki. U szczurów obserwowano śmierć zarodków po podaniu dawek z zakresu śmiertelnego dla matki. Dawki dobowe powyżej 100 mg na kg masy ciała prowadziły u szczurów do wydłużenia czasu trwania ciąży i upośledzenia przebiegu porodu ze zwiększoną śmiertelnością matki i młodych.

Badania nad płodnością wykazały nieznacznie obniżoną częstość zachodzenia w ciążę w pokoleniu rodziców przy dawce powyżej 250 mg/kg mc. na dobę. Płodność pokolenia F1 nie została upośledzona.

Metabolity metamizolu przenikają do mleka matki. Brak doświadczenia dotyczącego wpływu leku na niemowlęta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka

hypromeloza 2910 (6±2 mPa·s)
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol 8000
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste perforowane lub nieperforowane blistry z folii PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28361

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.04.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.04.2024 r.