

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyralgina Ból i Gorączka, 500 mg/saszetkę, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 500 mg metamizolu magnezowego (*Metamizolum magnesicum*) w postaci metamizolu magnezowego sześciowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, żółcień pomarańczowa (E110).

Każda saszetka zawiera 4,58 mg (0,2 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego

Jednorodny granulat, koloru pomarańczowego, niezbrlony o pomarańczowym smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból różnego pochodzenia o dużym nasileniu oraz gorączka, gdy zastosowanie innych środków jest niewskazane lub nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli 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 | Wiek | Pojedyncza dawka | | Maksymalna dawka dobową | |
|------------|---------|------------------|----------|-------------------------|------|
| | | saszetki | mg | saszetki | mg |
| >53 kg | ≥15 lat | 1–2 | 500–1000 | 8 | 4000 |

Dzieci i młodzież

Produkt Pyralgina Ból i Gorączka nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 15 lat ze względu na stałą zawartość metamizolu w jednej saszetce wynoszącą 500 mg. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne lub moce produktu, które można odpowiednio dawkować u mniejszych dzieci.

Należy poinformować pacjenta, że powinien zasięgnąć porady lekarskiej, gdy objawy nie ustąpią

po 3-5 dniach stosowania produktu Pyralgina Ból i Gorączka lub niezwłocznie udał się do lekarza, gdy mimo przyjęcia produktu, objawy nasilają się.

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 wątroby lub nerek 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.

Sposób podawania:

Podanie doustne

Zawartość saszetki należy rozpuścić w szklance wody. Produkt należy stosować podczas lub bezpośrednio po posiłkach.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona w wywiadzie agranulocytoza indukowana przez metamizol, inne pirazolony lub pirazolidyny.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego lub choroby układu krwiotwórczego.
- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazonu i pirazolidyny, np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktyczną na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLZP), takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.
- Stosowanie leków z grupy pochodnych pirazonu i pirazolidyny (np. fenylobutazon propyfenazon).
- Trzeci trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie metamizolu wiąże się z rzadkim, lecz zagrażającym życiu ryzykiem wystąpienia agranulocytozy lub wstrząsu (patrz punkt 4.8).

Agranulocytoza

Agranulocytoza

Leczenie metamizolem może powodować agranulocytozę, która może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Może wystąpić nawet jeśli metamizol był podawany wcześniej bez powikłań. Agranulocytoza wywołana metamizolem jest idiosynkratycznym działaniem niepożądanym. Nie zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia, nawet niedługo po zaprzestaniu stosowania metamizolu.

Pacjentów należy poinstruować, aby przerwali leczenie i natychmiast zwrócili się po pomoc lekarską w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących agranulocytozę (np. gorączka, dreszcze, ból gardła i bolesne zmiany błony śluzowej, zwłaszcza w jamie ustnej,

nosie i gardle lub w okolicy narządów płciowych lub odbytu).

Jeśli metamizol jest przyjmowany na gorączkę, niektóre objawy rozwijającej się agranulocytozy mogą pozostać niezauważone. Podobnie objawy mogą być również maskowane u pacjentów otrzymujących antybiotyki.

W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących agranulocytozę należy natychmiast wykonać pełną morfologię krwi (w tym morfologię krwi z rozmazem) i przerwać leczenie do czasu uzyskania wyników. W przypadku potwierdzenia agranulocytozy, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia (patrz punkt 4.3).

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia 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 dyskrację krwi (np. ogólnie złe samopoczucie, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, bladość).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, np. duszności, obrzęku języka, obrzęku naczynioruchowego, wysypki czy pokrzywki natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na metamizol są także narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktoidalną na metamizol są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu zawierającego metamizol jest znacznie podwyższone u pacjentów:

- z zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3), w szczególności jeśli towarzyszy jej polipowate zapalenie błony śluzowej nosa i zatok;
- 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.

Pacjentom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych metamizol wolno podawać tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. 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 niepożądanych reakcji skórnych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ciężka choroba alergiczna objawiająca się pęcherzami i nadżerkami na skórze, w jamie ustnej, oczach i narządach płciowych, gorączką i bólami stawowymi), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, choroba Lyella, ciężka gwałtownie przebiegająca choroba alergiczna objawiająca się pękającymi olbrzymimi pęcherzami podnaskórkowymi, rozległymi nadżerkami na skórze, spęłaniem dużych płatów naskórka oraz gorączką) 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).

Reakcje przebiegające ze znacznym 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 podania produktu leczniczego, szczególnie podczas zbyt szybkiego wstrzykiwania postaci dożylniej.

Ryzyko spadku ciśnienia tętniczego zwiększa się u pacjentów:

- ze skurczowym ciśnieniem tętniczym mniejszym niż 100 mm Hg lub z niewydolnością serca i zaburzeniami krążenia (np. zawał serca lub urazy wielonarządowe), także u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej oraz pacjentów odwodnionych;
- 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.

Produkt leczniczy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby, w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

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 reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, dyskrazje 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 powstawania uszkodzenia 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.

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

Produkt leczniczy zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110), który u niektórych pacjentów może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Każda saszetka zawiera 0,04 wymiennika węglowodanowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Metamizol nasila działanie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów

- przeciwbakteryjnych.
- Barbiturany osłabiają, a inhibitory MAO nasilają działanie metamizolu.
 - Jednoczesne stosowanie metamizolu i chloropromazyny może wywołać ciężką hipotermię.
 - Metamizol może nasilać hemotoksyczność metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.
 - Jednoczesne stosowanie metamizolu z alkoholem może wpłynąć na farmakokinetykę obu ksenobiotyków.
 - 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.

W przypadku jednoczesnego stosowania, metamizol może zmniejszyć wpływ kwasu acetylosalicylowego na agregację trombocytów. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania metamizolu u pacjentów, którzy stosują kwas acetylosalicylowy ze wskazań kardiologicznych.

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.

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 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.

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. Ze względów ostrożności należy jednak, przynajmniej w razie stosowania większych dawek, uwzględnić możliwość upośledzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługi maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów zgodnie z następującą konwencją zgodnie z MedDRA:

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)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, w tym przypadki zgonu (patrz punkt 4.4), małopłytkowość. Te reakcje są przypuszczalnie uwarunkowane immunologicznie. Mogą wystąpić także u osób, u których metamizol był wcześniej stosowany bez powikłań.

Do typowych objawów agranulocytozy należą: 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 znacznie przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub zanikają całkowicie. Zwykle, lecz nie zawsze, występują prawidłowe wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów agranulocytozy należy natychmiast przerwać podawanie produktu i skontrolować obraz krwi. W razie pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta, pojawienia się lub nawrotu gorączki i wystąpienia zapalenia błon śluzowych, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła, należy natychmiast przerwać leczenie, zanim jeszcze otrzyma się wyniki badań laboratoryjnych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu Pyralgina Ból i Gorączka i wykonać badania krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, uszkodzenie szpiku, niekiedy kończące się zgonem.

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej produkt leczniczy wywołuje hemolizę krwinek.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne*.

Bardzo rzadko: astma analgetyczna, napady astmy.

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

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny*.

*Reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne mogą być ciężkie i zagrażać życiu. Występują w szczególności po podaniu pozajelitowym. Reakcje te mogą rozwinąć się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu, występują jednak przeważnie w pierwszej godzinie po podaniu. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

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.

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle i zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt 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. Szybkie podanie dożylnie zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia niedociśnienia.

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, wymioty, bóle brzucha, podrażnienie żołądka, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

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

Niezbyt często: wysypka polekowa.

Rzadko: wysypka (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, choroba Lyella). W takim przypadku konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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

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).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Częstość nieznana: po zastosowaniu bardzo dużych dawek metamizolu wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.

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

Nie ustalono wielkości dawki toksycznej dla człowieka. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 g na dobę.

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

Objawy przedawkowania

Mogą wystąpić zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia słuchu, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki toniczno-kloniczne czy zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca (tachykardia). Przedawkowanie metamizolu może spowodować także bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforacje, uszkodzenie komórek wątrobowych, śródmiąższowe zapalenie nerek oraz alergiczny skurcz oskrzeli. Odnotowano przypadki wystąpienia wysypki, pokrzywki, obrzęku, złuszczonego zapalenia oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Istnieje także możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych, np. leukopenii, małopłytkowości, uszkodzenia szpiku, niedokrwistości aplastycznej.

Leczenie przedawkowania

Brak odtrutki na metamizol.

Krótko po przyjęciu leku można próbować ograniczyć wchłanianie leku (płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego).

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Wydalanie głównego metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA) można przyspieszyć 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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-metyloaminoantypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol ulega szybkiej 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 wchłanianie metamizolu. Maksymalne stężenie występuje po 1,2-2,0 godzin od chwili zastosowania metamizolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji MAA wynosi 1,15 l/kg beztłuszczowej masy ciała. Metamizol przenika przez łożysko. Wszystkie metabolity metamizolu są wydzielane do mleka kobiecego.

Metabolizm

Po przyjęciu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do czynnego farmakologicznie metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), który z kolei ulega przemianie do

4-N-formyloaminoantypiryny (FAA) - metabolit ostateczny i do 4-aminoantypiryny (AA). AA ulega dalszej przemianie do 4-N-acetyloaminoantypiryny (AAA) przy udziale polimorficznej N-acetylo-transferazy. Okres półtrwania MAA wynosi od 2,6 do 3,5 godzin.

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. Metabolity metamizolu wiążą się z białkami osocza w stopniu mniejszym niż 60%. MAA wiąże się w 58%, AA w 48%, FAA w 18% a AAA w 14%.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można było zidentyfikować 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, AAA 61±8 i FAA 49±5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy 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.

Wydalanie 4-MAA zmniejszało się o 22% po wielokrotnym podaniu metamizolu, a u pacjentów w podeszłym wieku o 33%.

U pacjentów w podeszłym wieku AUC wzrasta 2-3-krotnie. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki doustnej zwiększa 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 produktu.

Dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno się więc unikać stosowania dużych dawek.

Linijowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest dotychczas poznane. Podczas krótkotrwałego leczenia kumulacja metabolitów ma niewielkie znaczenie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Dostępne są badania na temat toksyczności po podaniu wielokrotnym 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 retikulocytów 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.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Dla metamizolu dostępne są badania *in vitro* i *in vivo* ze sprzecznymi wynikami w identycznych 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.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

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

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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Powidon K29/32
Sacharyna sodowa
Aromat pomarańczowy
Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt pakuje się po 6 saszetek z laminatu: papier/Aluminium/SURLYN.
Tak pakowany produkt umieszcza się wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

Każda saszетка zawiera 1,168 g granulatu.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17182

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.02.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.02.2025 r.