

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyreoxing, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mg metamizolu sodowego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny do lekko brązowo-żółtego roztwór, praktycznie wolny od cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostry lub przewlekły ból o dużym nasileniu.
Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależy od nasilenia bólu lub gorączki oraz od indywidualnej wrażliwości pacjenta na produkt leczniczy Pyreoxing. Należy wybrać najmniejszą dawkę pozwalającą na opanowanie bólu i gorączki.

Podczas dokonywania wyboru drogi podawania należy mieć na uwadze, że podawanie pozajelitowe wiąże się z wysokim ryzykiem reakcji anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych. Podanie doustne jest zwykle wystarczające do uzyskania zadowalającego działania przeciwbólowego. Podawanie dożylnie lub domięśniowe jest zalecane tylko wtedy, gdy podanie doustne nie jest właściwe (np. w przypadku wymiotów, zaburzeń połykania itp.).

Metamizolu nie wolno podawać pozajelitowo pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat w pojedynczej dawce można podawać 8–16 mg metamizolu na kilogram masy ciała. W przypadku gorączki u dzieci zwykle wystarczająca jest dawka 10 mg metamizolu na kilogram masy ciała. Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat (> 53 kg) mogą przyjmować maksymalnie 1000 mg w pojedynczej dawce, którą można podawać do 4 razy na dobę w odstępach co 6–8 godzin.

Początku działania można spodziewać się ciągu 30 minut od podania pozajelitowego.

Ponieważ reakcja hipotensyjna na podanie produktu leczniczego we wstrzyknięciu może być zależna od dawki, nie wolno podawać więcej niż 1000 mg metamizolu w pojedynczej dawce pozajelitowej, chyba że jest to bezwzględnie wskazane (patrz punkt „Sposób podawania” poniżej). Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnej, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli.

Ze względu na działania niepożądane produkt leczniczy nie jest odpowiedni do długoterminowego stosowania (przez wiele miesięcy).

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawki pojedyncze i maksymalne dawki dobowe w zależności od masy ciała lub wieku:

Masa ciała		Dawka pojedyncza		Maksymalna dawka dobowa	
kg	wiek	ml	mg	ml	mg
5-8	3–11 miesięcy	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	Od 1 roku do 3 lat	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4–6 lat	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7–9 lat	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10–12 lat	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13–14 lat	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 lat	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

* W razie potrzeby dawkę pojedynczą można zwiększyć do 5 ml (co odpowiada 2500 mg metamizolu), a dawkę dobową — do 10 ml (co odpowiada 5000 mg metamizolu).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni oraz pacjenci z obniżonym klirensiem kreatyniny

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych oraz z obniżonym klirensiem kreatyniny dawkę należy zmniejszyć ze względu na możliwość wydłużenia eliminacji produktów metabolizmu metamizolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Ponieważ szybkość eliminacji jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki w przypadku krótkotrwałego stosowania. Dotychczas brak jest wystarczającego doświadczenia w zakresie długoterminowego stosowania metamizolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Niemowlętom, dzieciom i młodzieży produkt leczniczy Pyreoxing roztwór do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub domięśniowo.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pyreoxing roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnie lub domięśniowo.

Należy przerwać wstrzykiwanie produktu leczniczego w przypadku wystąpienia pierwszych objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej (patrz punkt 4.8), w celu ograniczenia do minimum ryzyka wystąpienia reakcji hipotencyjnej.

Podczas podawania drogą pozajelitową pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej oraz być pod ścisłym nadzorem lekarza. Ponadto, aby zapobiec wystąpieniu reakcji hipotensyjnej, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli, tj. nie więcej niż 1 ml (500 mg metamizolu) na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Pyreoxing roztwór do wstrzykiwań jest przeciwwskazane w następujących przypadkach pacjentów:

- pacjenci z nadwrażliwością na metamizol lub inne pirazolony (np. fenazon lub propyfenazon) bądź na pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksyfenbutazon); dotyczy to również pacjentów, u których w przeszłości w związku z podaniem jednego z tych leków wystąpiła przykładowo agranulocytoza;
- pacjenci z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) lub chorobami układu krwiotwórczego;
- pacjenci z astmą analgetyczną lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, tj. pacjenci, u których stwierdzono w przeszłości skurcz oskrzeli lub inne reakcje anafilaktoidalne (np. pokrzywkę, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy) w związku ze stosowaniem leków przeciwbólowych, takich jak salicylany, paracetamol, diklofenak, ibuprofen, indometacyna, naproksen;
- pacjenci z nadwrażliwością substancję pomocniczą produktu leczniczego Pyrexing;
- pacjenci z ostrą wątrobową porfirią przerywaną (ryzyko wystąpienia napadu porfirii);
- pacjenci z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy);
- pacjentki w trzecim trymestrze ciąży.

Produktu leczniczego Pyrexing nie wolno podawać pozajelitowo pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie

Agranulocytoza

Agranulocytoza wywołana metamizolem jest zaburzeniem pochodzenia immunoalergicznego, trwającym co najmniej tydzień. Reakcje te występują bardzo rzadko, mogą mieć ciężkie nasilenie i zagrażać życiu, a nawet prowadzić do zgonu.

Nie są one zależne od dawki i mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast przerwali leczenie i skonsultowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów, które mogą być związane z neutropenią: gorączka, dreszcze, ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej.

W przypadku wystąpienia neutropenii (< 1500 granulocytów obojętnochłonnych na mikrolitr krwi lub mniej) należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać pełne badanie morfologiczne krwi. Morfologię krwi należy monitorować do czasu powrotu wartości do zakresu prawidłowego.

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i kontrolować morfologię krwi do czasu normalizacji wartości.

Wszystkim pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia składu krwi (np. ogólne złe samopoczucie, zakażenie, utrzymująca się gorączka, powstawanie zasinień, krwawienie, błądź).

Wstrząs anafilaktyczny

Reakcje te występują głównie u wrażliwych pacjentów. Dlatego stosowanie metamizolu u pacjentów z astmą lub chorobą atopową wymaga zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.3).

Ciężkie reakcje skórne

W związku z leczeniem metamizolem opisywano ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) oraz reakcje polekowe z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować pod kątem reakcji skórnych.

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast przerwać podawanie metamizolu i nie wolno wznawiać jego stosowania (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

Podczas dokonywania wyboru drogi podawania należy mieć na uwadze, że podawanie pozajelitowe wiąże się z wyższym ryzykiem reakcji anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych.

Ryzyko wystąpienia potencjalnie ciężkich reakcji anafilaktoidalnych na metamizol jest wyraźnie podwyższone u następujących pacjentów (patrz punkt 4.3):

- pacjenci z astmą analgetyczną lub z nietolerancją leków przeciwbólowych przyjmującą postać pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego;
- pacjenci z astmą oskrzelową, zwłaszcza w przypadku towarzyszącego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych;
- pacjenci z przewlekłą pokrzywką;
- pacjenci z nadwrażliwością na alkohol, tj. pacjenci, którzy już reagują na niewielkie ilości napojów alkoholowych wystąpieniem objawów, takich jak kichanie, łzawienie i wyraźne zaczerwienienie twarzy; nietolerancja alkoholu może być objawem niezdiagnozowanego zespołu astmy analgetycznej;
- pacjenci z nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub środki konserwujące (np. benzoesany).

Przed podaniem metamizolu należy zebrać szczegółowy wywiad chorobowy.

U pacjentów, u których istnieje szczególne ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, metamizol należy podawać po dokładnym rozważeniu możliwych zagrożeń w zestawieniu z oczekiwanymi korzyściami. Jeżeli metamizol jest podawany w takich przypadkach, pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym. Konieczne jest również zapewnienie dostępności odpowiednich środków umożliwiających podjęcie leczenia w sytuacji nagłej.

Izolowane niedociśnienie

Podanie metamizolu może niekiedy powodować reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te prawdopodobnie są zależne od dawki, a ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne po podaniu pozajelitowym. Co więcej, ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji hipotensyjnych jest zwiększone

- w przypadku szybkiego wykonywania wstrzyknięcia;
- u pacjentów z niedociśnieniem, zmniejszeniem objętości płynów ustrojowych lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub niewydolnością krążenia w początkowym stadium;
- u pacjentów z wysoką gorączką.

U takich pacjentów konieczna jest uważna ocena wskazania do stosowania i w sytuacji podawania metamizolu w takich przypadkach pacjent powinien znajdować się pod ścisłym nadzorem medycznym. W celu zmniejszenia ryzyka reakcji hipotensyjnych może być konieczne wdrożenie środków zapobiegawczych (np. stabilizacja krążenia).

U pacjentów, u których za wszelką cenę należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, tj. u pacjentów z ciężką postacią choroby wieńcowej lub z istotnym zwężeniem naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg, stosowaniu metamizolu musi towarzyszyć uważne monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Zaleca się unikanie stosowania dużych dawek metamizolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ponieważ wydalanie leku jest zmniejszone u tych pacjentów.

Należy zagwarantować, że wstrzykiwanie produktu leczniczego zostanie przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.8), a wstrzyknięcie dożylnie powinno być wykonywane bardzo wolno (maksymalnie 1 ml na minutę).

Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem obserwowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, głównie o wzorcu wątrobowokomórkowym, występującego w ciągu kilku dni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy z żółtaczką lub bez żółtaczki, często w kontekście innych reakcji nadwrażliwości na lek (np. wysypki skórnej, zaburzeń składu krwi, gorączki i eozynofilii) lub z towarzyszącymi objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Większość pacjentów powróciła do zdrowia po przerwaniu leczenia metamizolem; niemniej jednak w pojedynczych przypadkach obserwowano progresję do ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepu wątroby.

Mechanizm uszkodzenia wątroby indukowanego metamizolem nie został wyraźnie wyjaśniony, ale dane wskazują na mechanizm immunoalergicznego.

Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby. U tych pacjentów należy przerwać podawanie metamizolu i ocenić czynność wątroby.

Nie należy wznowiać podawania metamizolu u pacjentów z epizodem uszkodzenia wątroby podczas leczenia metamizolem, w przypadku którego nie ustalono innej przyczyny uszkodzenia narządu.

Produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu w jednym mililitrze roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 1,63% maksymalnej dobowej dawki sodu zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w diecie u osób dorosłych, która wynosi 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczna indukcja aktywności enzymów metabolizujących:

Metamizol może indukować aktywność enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4.

Jednoczesne podawanie metamizolu z bupropionem, efawirenzem, metadonem, walproinianem, cyklosporyną, takrolimusem lub sertralina może powodować obniżenie stężenia tych leków w osoczu, co może potencjalnie skutkować obniżeniem ich skuteczności klinicznej. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania metamizolu; zależnie od potrzeb należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Dodanie metamizolu do metotreksatu może nasilać hematologiczne działania toksyczne metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego podawania tych leków.

Metamizol może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) na agregację płytek krwi w sytuacji równoczesnego podawania. Dlatego takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących niskie dawki aspiryny w celu kardioprotekcji.

U pacjentów przyjmujących metamizol obserwowano wpływ na wyniki badań laboratoryjnych (fałszywie niskie wartości), w których wykorzystywana jest reakcja Trindera/podobna do reakcji Trindera (np. badań do pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy, trójglicerydów, cholesterolu HDL i kwasu moczowego).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie dotyczące stosowania metamizolu w okresie ciąży jest ograniczone.

Na podstawie opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na metamizol w pierwszym trymestrze ($n = 568$) nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne. W wybranych przypadkach pojedyncze dawki metamizolu podawane w pierwszym i drugim trymestrze ciąży mogą być dopuszczalne, jeśli nie istnieją inne możliwości leczenia. Jednak zasadniczo nie zaleca się stosowania metamizolu podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży. Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży jest związane z działaniem toksycznym na płód (zaburzenia czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), dlatego stosowanie metamizolu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku niezamierzonego zastosowania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy przeprowadzić ocenę płynu owodniowego oraz przewodu tętniczego z wykorzystaniem badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego.

Metamizol przenika przez barierę łożyskową.

U zwierząt metamizol wykazywał toksyczny wpływ na reprodukcję, jednak nie miał działania teratogenne (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Metabolity metamizolu przenikają do mleka ludzkiego w znacznych ilościach i nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też należy unikać w szczególności wielokrotnego stosowania metamizolu w okresie karmienia piersią. W przypadku podania pojedynczej dawki metamizolu zaleca się, aby matki odciągały mleko z piersi i je usuwały przez 48 godzin po przyjęciu dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania produkt leczniczy nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stosowanie dawek większych niż zalecane, a w szczególności przy równoczesnym spożywaniu alkoholu, zaburza zdolność reakcji i koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiona poniżej częstość występowania została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); 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).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia, w tym leukopenia i małopłytkowość prowadzące do zgonu. Uważa się, że są to reakcje o podłożu immunologicznym. Mogą one wystąpić, nawet jeśli produkt leczniczy był wcześniej przyjmowany wielokrotnie bez powikłań.

Bardzo rzadko: typowe objawy agranulocytozy obejmują zmiany zapalne w obrębie błony śluzowej (np. jamy ustnej i gardła, odbytu, narządów płciowych), ból gardła, gorączkę (która się utrzymuje lub nawraca).

U pacjentów przyjmujących antybiotyki typowe objawy agranulocytozy mogą mieć minimalne nasilenie. Dochodzi do znacznego wzrostu odczynu Biernackiego, podczas gdy powiększenie węzłów chłonnych jest umiarkowane lub nieobecne.

Typowe objawy małopłytkowości to zwiększona skłonność do krwawień oraz obecność wybroczyny na skórze i błonach śluzowych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: metamizol może powodować wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, które mogą być ciężkie i zagrażające życiu, a czasem prowadzić do zgonu. Mogą one wystąpić, nawet jeśli metamizol był wcześniej przyjmowany wielokrotnie bez powikłań.

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne mogą wystąpić w trakcie wstrzyknięcia lub kilka godzin po jego wykonaniu, jednak zwykle pojawiają się w ciągu pierwszej godziny po podaniu.

Umiarkowane reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne dają objawy ze strony skóry i błon śluzowych (takie jak swędzenie, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka i obrzęk), w postaci problemów z oddychaniem lub rzadko w postaci dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Reakcje umiarkowane mogą ulec progresji do postaci ciężkiej, przebiegającej z pokrzywką uogólnioną, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (obejmującym również krtań), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, niedociśnieniem (czasami także z występującym wcześniej wzrostem ciśnienia krwi), wstrząsem krążeniowym.

U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej reakcje nietolerancji zwykle przyjmują postać napadów astmy.

Częstość nieznana: zespół Kounisa (choroba serca spowodowana reakcją alergiczną).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: pogorszenie czynności nerek.

Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek.

W bardzo rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie, może wystąpić ostre pogorszenie czynności nerek (ostra niewydolność nerek), przebiegające w niektórych przypadkach ze skąpomoczem, bezmoczem lub białkomoczem. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypki.

Częstość nieznana: polekowy wykwit trwały, zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN)), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem metamizolem opisywano ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) oraz reakcje polekowe z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: izolowane niedociśnienie.

Po zastosowaniu produktu leczniczego może wystąpić izolowane, przemijające niedociśnienie (prawdopodobnie indukowane farmakologicznie bez towarzyszących objawów reakcji anafilaktycznej i (lub) anafilaktoidalnej); w rzadkich przypadkach reakcja ta ma postać krytycznego spadku ciśnienia krwi. Ryzyko wystąpienia takiego niedociśnienia może zwiększać szybkie wykonanie wstrzyknięcia dożylnego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: reakcja w miejscu podania.

W miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić ból i reakcje miejscowe. Mogą one czasami obejmować zapalenie żył.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (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, fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania obserwowano nudności, wymioty, bóle w jamie brzusznej, zaburzenia czynności nerek i (lub) ostrą niewydolność nerek (np. w postaci śródmiąższowego zapalenia nerek) i rzadziej objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączkę, napady drgawkowe) oraz niedociśnienie, a nawet wstrząs i częstoskurcz. Po bardzo wysokich dawkach wydalanie kwasu rubazonowego może spowodować czerwone zabarwienie moczu.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku przedawkowania

Nie jest znane swoiste antidotum dla metamizolu. Jeśli metamizol został przyjęty niedawno, można podjąć próbę ograniczenia wchłaniania w organizmie w drodze pierwotnej detoksykacji (np. płukania żołądka) lub zastosowania środków zmniejszających wchłanianie (np. węgla aktywnego).

Główny metabolit, 4-N-metylo-amino-antypiryna, może być eliminowany w drodze dializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pirazolony, sól sodowa metamizolu, kod ATC: N02BB02

Metamizol jest niewywołującym uzależnienia lekiem przeciwbólowym, wykazującym działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i spazmolityczne.

Mechanizm działania nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Niektóre dane sugerują, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metylo-amino-antypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metamizolu i jego pochodnych nie została w pełni zbadana; dostępne są jedynie następujące informacje: po podaniu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie w jelicie do substancji czynnej 4-metylo-amino-antypiryny (MAA).

Dostępność biologiczna MAA wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym. Farmakokinetyka MAA nie ulega istotnej zmianie w przypadku przyjmowania metamizolu z posiłkiem.

Za wpływ kliniczny odpowiada głównie MAA, ale w pewnym stopniu również 4-amino-antypiryna (AA). Wartości AUC dla AA to około 25% AUC w przypadku MAA. Wydaje się, że metabolity 4-N-acetyloamino-antypiryna (AAA) i 4-N-formylo-amino-antypiryna (FAA) nie wykazują wpływu klinicznego. Należy zauważyć, że wszystkie metabolity mają nieliniową farmakokinetykę. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań. Podczas leczenia krótkoterminowego kumulacja metabolitów jest nieistotna.

Wiązanie z białkami osocza wynosiło 58%, 48%, 18% i 14% odpowiednio w przypadku MAA, AA, FAA i AAA.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania metamizolu w osoczu wynosi około 14 minut. Po podaniu dożylnym około 96% dawki znakowanej izotopem promieniotwórczym jest wykrywane w moczu, a około 6% — w kale. Stwierdzono, że po podaniu pojedynczej dawki doustnej 85% metabolitów jest eliminowanych z moczem.

Spośród nich MAA stanowił $3\% \pm 1\%$, AA $6\% \pm 3\%$, AAA $26\% \pm 8\%$, natomiast FAA — $23\% \pm 4\%$. Klirens nerkowy po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 g metamizolu wynosił $5\text{ ml} \pm 2\text{ ml/min}$, $38\text{ ml} \pm 13\text{ ml/min}$, $61\text{ ml} \pm 8\text{ ml/min}$ i $49\text{ ml} \pm 5\text{ ml/min}$ odpowiednio w przypadku MAA, AA, AAA i FAA. Powiązany okres półtrwania w osoczu wynosił $2,7 \pm 0,5\text{ godz.}$, $3,7 \pm 1,3\text{ godz.}$, $9,5 \pm 1,5\text{ godz.}$ i $11,2 \pm 1,5\text{ godz.}$ odpowiednio w przypadku MAA, AA, AAA i FAA. W przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku pole pod krzywą (AUC) ulega od 2- do 3-krotnemu zwiększeniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki okres półtrwania MAA i FAA u pacjentów z marskością wątroby uległ około 3-krotnemu wydłużeniu (10 godzin), podczas gdy okres półtrwania AA i AAA nie uległ wydłużeniu w tym samym stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie zostali szczegółowo przebadani. Dostępne dane wskazują na zmniejszone tempo eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Minimalna wartość LD metamizolu u myszy i szczurów: około 4000 mg/kg mc. w przypadku dawki doustnej; około 2300 mg metamizolu na kg masy ciała lub 400 mg MAA na kg masy ciała w przypadku podania dożylnego.

Do objawów zatrucia należały: przyspieszenie oddechu, sedacja oraz drgawki przedśmiertne.

Toksyczność przewlekła

Dożylne wstrzyknięcia u szczurów (150 mg/kg mc. na dobę) i psów (50 mg/kg mc. na dobę) były tolerowane przez 4 tygodnie.

Badania dotyczące toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym prowadzono u szczurów i psów przez okres 6 miesięcy. Dobowe dawki do 300 mg/kg mc. u szczurów i 100 mg/kg mc. u psów nie powodowały żadnych objawów zatrucia. Większe dawki u obu gatunków powodowały zmiany parametrów biochemicznych w surowicy i hemosyderozę w wątrobie i śledzionie. Obserwowano również objawy niedokrwistości i działania toksyczne w odniesieniu do szpiku kostnego.

Mutagenność

W piśmiennictwie opisano zarówno wyniki dodatnie, jak i ujemne. Jednakże badania w warunkach *in vitro* i *in vivo* z wykorzystaniem określonego materiału sortowanego z wykorzystaniem barwników Hoechst nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie mutagenne.

Kancerogenność

W badaniach trwających przez całe życie szczurów oraz badaniach NMRI szczurów nie stwierdzono działania rakotwórczego metamizolu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach przeprowadzonych u szczurów i królików nie wykazano potencjału teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem NaCl lub roztworem Ringera. Jednak po rozcieńczeniu, ze względu na ograniczoną stabilność, roztwory te powinny zostać natychmiast podane.

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności, nie zaleca się jednoczesnego podawania roztworu metamizolu z innymi produktami leczniczymi w postaci iniekcji..

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z oranżowego szkła typu I o pojemności 2 ml i 5 ml, z jednym punktem *one point cut* (OPC), umieszczone w formie z PVC, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10 x 2 ml, 10 x 5 ml, 5 x 2 ml, 5 x 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28148

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/02/2024