

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyralgin, 0,5 g/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka 2 ml zawiera 1 g metamizolu sodowego (*Metamizolum natriicum*), w postaci metamizolu sodowego jednowodnego.

Każda ampułka 5 ml zawiera 2,5 g metamizolu sodowego (*Metamizolum natriicum*), w postaci metamizolu sodowego jednowodnego.

Każdy ml produktu Pyralgin, 0,5 g/ml, roztwór do wstrzykiwań zawiera 34,5 mg (1,5 mmol) sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań 1 g/2 ml

Roztwór do wstrzykiwań 2,5 g/5 ml

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o dużym nasileniu.

Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

Metamizol w postaci roztworu do wstrzykiwań należy stosować tylko w przypadku, kiedy podanie doustne nie jest wskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

U dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat można podawać metamizol w pojedynczej dawce wynoszącej 8-16 mg na kg masy ciała. W przypadku gorączki u dzieci na ogół wystarcza dawka metamizolu wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała. Dorosłym i młodzieży w wieku od 15 lat (>53 kg) można podać maksymalnie 1000 mg w dawce pojedynczej.

W zależności od maksymalnej dawki dobowej pojedynczą dawkę można przyjmować nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin.

Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 minut od podania pozajelitowego.

Aby zminimalizować ryzyko reakcji hipotensyjnej, wstrzyknięcia dożylnie muszą być podawane bardzo wolno.

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	
		ml	mg	ml	mg
kg	miesiące/lata				
5–8	3–11 miesięcy	0,1–0,2	50–100	0,4–0,8	200–400
9–15	1–3 lata	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

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.

Sposób podawania i środki ostrożności

Aby zmniejszyć ryzyko wstrząsu anafilaktycznego oraz reakcji hipotensyjnych w czasie podawania produktu drogą dożylną należy zachować następujące środki ostrożności:

- przed podaniem roztwór należy ogrzać do temperatury ciała;
- wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli (500 mg/1 min.).

Konieczność podania dawki metamizolu większej niż zalecana powyżej w dawkowaniu należy wnikliwie rozważyć, ponieważ ryzyko niebezpiecznego spadku ciśnienia tętniczego prawdopodobnie rośnie wraz ze zwiększaniem dawki.

Leżąca pozycja pacjenta i stałe kontrolowanie ciśnienia krwi, częstości bicia serca oraz częstości oddechu, ułatwia wczesne rozpoznanie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych oraz reakcji hipotensyjnych.

Przed podaniem dożylnym produkt można wcześniej rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Metamizolu nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Czas stosowania

Czas stosowania jest uzależniony od rodzaju i stopnia zaawansowania choroby. W przypadku długotrwałego leczenia z użyciem produktu Pyralgin niezbędne są regularne kontrolne badania krwi, w tym morfologii krwi z rozmazem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazonu i pirazolidyny, np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon (szczególnie u pacjentów, u których po zastosowaniu któregoś z tych leków wystąpiła agranulocytoza) lub 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 na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.

- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) oraz zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość).
- Ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.
- Stosowanie leków z grupy pochodnych pirazolonu i pirazolidyny (np. fenylobutazon, propyfenazon).
- Niedociśnienie i zaburzenia krążenia.
- 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 i trombocytopenia

Stosowanie produktu leczniczego w dużych dawkach lub długotrwale zwiększa ryzyko agranulocytozy. Należy poinformować pacjenta o tym, aby w razie wystąpienia objawów agranulocytozy, np. podwyższonej temperatury ciała połączonej z bólem gardła i owrzodzeniami w jamie ustnej lub małopłytkowości, natychmiast odstawił produkt i skontaktował się z lekarzem. Konieczne jest wykonanie badania krwi. Leczenie należy przerwać niezwłocznie, zanim jeszcze uzyska się wyniki badań laboratoryjnych.

Pacjenci, u których wystąpiła agranulocytoza w odpowiedzi na leczenie metamizolem, są szczególnie narażeni na wystąpienie podobnej reakcji na stosowanie innych pirazolonów i pirazolidyny.

W razie konieczności długotrwałego podawania metamizolu pacjentowi, należy bezwzględnie przeprowadzać regularnie kontrolne badania krwi, gdyż metamizol może powodować uszkodzenie szpiku kostnego.

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, krwinki, krwawienia, błądź).

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 (zespół Lyella, TEN, ciężka gwałtownie przebiegająca choroba alergiczna objawiająca się pękającymi olbrzymimi pęcherzami podnaskórkowymi, rozległymi nadżerkami na skórze, spleźaniem 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 (patrz punkt 4.2).

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-alerbicznego. 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 34,5 mg sodu w 1 ml co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt można mieszać z innymi roztworami wymienionymi w punkcie 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

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, efawirensu, 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 wylwanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu metamizolu na płodność u ludzi.

Badania nad płodnością na zwierzętach 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 (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania metamizol nie wpływa na zdolność do reagowania i koncentrację. Przekroczenie zalecanej dawki może powodować pogorszenie tych zdolności, szczególnie w połączeniu z alkoholem.

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 zakończone śmiercią, małopłytkowość. Te reakcje są przypuszczalnie uwarunkowane immunologicznie. 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.

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 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 Pyralgin 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 anafilaktyczne 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 anafilaktyczne 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 anafilaktycznych. 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: pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, SJS) lub toksyczna

nekroliza naskórka (zespół Lyella, TEN). 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.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po podaniu metamizolu w iniekcji może występować ból w miejscu wstrzyknięcia i odczyn miejscowy, a w bardzo rzadkich przypadkach zapalenie żył.

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 5 g na dobę dla wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych.

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 toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella).

Leczenie przedawkowania

Brak odtrutki na metamizol.

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-N-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.

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 przemianom 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 podaniu dożylnym okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi dla metamizolu około 14 minut. Około 96% znakowanej izotopem promieniotwórczym dawki wykrywane jest w moczu, a około 6% w kale.

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.

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 leku.

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.

Biodostępność

Przeprowadzone badanie biodostępności roztworu podanego domięśniowo u 12 osób wykazało w porównaniu do produktu referencyjnego (podanie dożylnie w ciągu 2 minut) dla MAA:

	Podanie <i>im.</i> (1 g)	Podanie <i>iv.</i> (1 g)
Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) [mg/l]	11,4±3,12	62,1±15,9
Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) [h]	1,67±0,69	0,09±0,02
Powierzchnia pod krzywą stężenie/czas (AUC) [mg h/l]	64,1±14,8	67,8±16,1

Wartości podane jako średnie i odchylenia standardowe

Całkowita dostępność biologiczna roztworu podanego domięśniowo mierzona jako AUC dla stężenia w surowicy MAA wynosi 87%.

Liniowość 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 Heintza.

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

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metamizolu nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku, 5 ampulek o pojemności 2 ml lub 5 ml.

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

Przed podaniem dożylnym produkt można wcześniej rozcieńczyć w stosunku 1:10 (2 ml produktu w 20 ml, 5 ml produktu w 50 ml).

Produkt leczniczy można rozcieńczać:

- roztworem glukozy 5%,
- roztworem chlorku sodu 0,9%
- roztworem Ringera.

Ponieważ stabilność tego rodzaju mieszanin jest ograniczona, należy je podawać niezwłocznie po przygotowaniu.

Po rozcieńczeniu może nastąpić zmiana i (lub) pogłębienie zabarwienia w kierunku barwy żółtej, bez zmiany właściwości produktu.

Mieszanie z tramadolem

Wykazano, że produkt Pyralgin, 0,5 g/ml, roztwór do wstrzykiwań można mieszać z produktem Poltram 50 i Poltram 100, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

Najczęściej podaje się mieszaninę tramadolu i metamizolu przygotowaną w stosunku masowym 1:10, po uprzednim rozcieńczeniu w podanych wyżej roztworach.

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 R/2056

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.1963 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO