CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metamizol-SF, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

Jedna ampułka (2 ml) zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego.
Jedna ampułka (5 ml) zawiera 2500 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
1 ml produktu leczniczego zawiera 32,7 mg (1,4 mmol) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny do żółtawego roztwór.
pH: 6 – 8

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Ostry, silny ból po urazach lub operacjach,
- kolki,
- ból w przebiegu chorób nowotworowych,
- inny ostry lub przewlekły, silny ból, gdy inne metody leczenia nie są wskazane,
- wysoka gorączka, która nie odpowiada na inne metody leczenia.

Podanie pozajelitowe jest wskazane tylko w przypadku, kiedy podanie doustne nie jest możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na produkt leczniczy Metamizol-SF. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i gorączki.

U dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat można podawać metamizol sodowy jednowodny w pojedynczej dawce wynoszącej 8-16 mg na kg masy ciała. W przypadku gorączki u dzieci na ogół wystarcza dawka metamizolu sodowego jednowodnego wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała. Dorosłym i młodzieży w wieku od 15 lat (o masie ciała > 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 dożylne muszą być podawane bardzo powoli.

W tabeli poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne 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	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 sodowego jednowodnego), a dawkę dobową do 10 ml (co odpowiada 5000 mg metamizolu sodowego jednowodnego).

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

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 nerek lub wątroby
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.

<u>Czas stosowania</u>
Czas stosowania zależy od rodzaju i stopnia zaawansowania choroby.

<u>Sposób podawania</u>
Podanie dożylne lub domięśniowe

Produkty lecznicze zawierające metamizol są dostępne w różnych postaciach farmaceutycznych. Sposób podawania zależy od pożądanego efektu terapeutycznego i stanu pacjenta. W wielu przypadkach podanie doustne jest wystarczające, aby osiągnąć zadowalający efekt. Jeśli konieczny jest szybki efekt albo podanie doustne lub doodbytnicze nie jest możliwe, zalecane jest podanie dożylne lub podanie domięśniowe produktu leczniczego Metamizol-SF. Wyraźnego działania można

spodziewać się w ciągu 30 minut po podaniu pozajelitowym. Przy wyborze metody podawania należy wziąć pod uwagę, że pozajelitowe podanie leku wiąże się z większym ryzykiem reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych.

Produkt leczniczy Metamizol-SF jest wstrzykiwany dożylnie lub domięśniowo. Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być zawsze wykonywane przy użyciu roztworu o temperaturze ciała.

Produkt leczniczy Metamizol-SF można mieszać z lub rozcieńczyć 0,9% roztworem soli fizjologicznej. Jednakże taka mieszanina ma ograniczoną stabilność, dlatego należy ją natychmiast podać.

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności nie zaleca się podawania produktu leczniczego Metamizol-SF w postaci wstrzyknięć lub infuzji razem z innymi lekami.

Środki ostrożności podczas podawania
Podanie pojedynczej dawki większej niż 2 ml produktu leczniczego Metamizol-SF (odpowiadającej 1000 mg metamizolu sodu jednowodnego) wymaga wnikliwego rozważenia, ponieważ podejrzewa się, że spadek ciśnienia krwi, niespowodowany reakcją alergiczną, zależy od dawki.

Podanie pozajelitowe produktu leczniczego Metamizol-SF musi być przeprowadzone, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej i pod ścisłym nadzorem lekarza.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji hipotensyjnych i zapewnienia, że podanie leku może być zakończone przy pierwszych objawach reakcji anafilaktoidalnej lub anafilaktycznej, wstrzyknięcie dożylne powinno być wykonywane bardzo powoli, tzn. nie szybciej niż 1 ml (co odpowiada 500 mg metamizolu sodu jednowodnego) na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona w wywiadzie agranulocytoza indukowana przez metamizol, inne pirazolony lub pirazolidyny,
- zaburzenia czynności szpiku kostnego lub choroby układu krwiotwórczego,
- nadwrażliwość na metamizol oraz inne pochodne pirazolonu lub pirazolidyny (dotyczy to także pacjentów, u których w przeszłości po zastosowaniu tych substancji wystąpiły ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.4 i 4.8)) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- pacjenci z rozpoznanym zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktoidalną (np. pokrzywka, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy) na salicylany, paracetamol lub inne nieopioidowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen,
- wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (ryzyko wystąpienia hemolizy),
- ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wystąpienia napadu),
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- istniejące niedociśnienie i zaburzenia krążenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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).

Produkt leczniczy Metamizol-SF zawiera pochodną pirazolonu – metamizol, którego stosowanie wiąże się z rzadkim, ale zagrażającym życiu, ryzykiem wystąpienia wstrząsu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktoidalną na produkt leczniczy Metamizol-SF są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na inne nieopioidowe leki przeciwbólowe.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na produkt leczniczy Metamizol-SF (np. agranulocytoza) są także narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny (patrz punkt 4.8).

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny lub inne nienarkotyczne leki przeciwbólowe, narażeni są na wysokie ryzyko podobnej reakcji na produkt leczniczy Metamizol-SF.

Trombocytopenia (Małopłytkowość)
Jeśli wystąpią objawy małopłytkowości, takie jak zwiększona tendencja do krwawień i wybroczyny w obrębie skóry i błon śluzowych (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Metamizol-SF i wykonać badanie krwi (w tym morfologię krwi z rozmazem). Leczenie musi zostać przerwane jeszcze przed otrzymaniem wyników badań laboratoryjnych.

Pancytopenia
W przypadku wystąpienia objawów pancytopenii należy przerwać stosowanie produktu i wykonywać badanie morfologii krwi z rozmazem aż do czasu unormowania (patrz punkt 4.8). Wszyscy pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wskazywać na występowanie nieprawidłowego składu krwi (np. złe ogólne samopoczucie, zakażenia, utrzymująca się gorączka, siniaki, krwawienie, bladość).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne
Przy wyborze sposobu podawania należy wziąć pod uwagę, że pozajelitowe podawanie produktu leczniczego Metamizol-SF wiąże się z większym ryzykiem reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.2 „Środki ostrożności podczas podawania").

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po zastosowaniu produktu leczniczego Metamizol-SF jest wyraźnie większe 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. Tacy pacjenci mogą reagować nawet na niewielkie ilości alkoholu poprzez kichanie, łzawienie oczu i silne zaczerwienienie twarzy. Może to wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę analgetyczną (patrz punkt 4.3).

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

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Metamizol-SF należy przeprowadzić odpowiedni wywiad z pacjentem. Pacjentom ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych produkt leczniczy Metamizol-SF można podawać tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3). Jeśli zajdzie taka konieczność produkt leczniczy Metamizol-SF należy podawać 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), 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 należy natychmiast odstawić leczenie metamizolem – ponowne stosowanie leczenia metamizolem w przyszłości jest niedopuszczone (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 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.

Izolowane reakcje hipotensyjne

Produkt leczniczy Metamizol-SF może powodować reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te są zależne od dawki i występują częściej po podaniu pozajelitowym niż doustnym.

Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe w następujących sytuacjach:
– w przypadku zbyt szybkiego podania dożylnego (patrz punkt 4.2);
– u pacjentów z istniejącym wcześniej niedociśnieniem, zmniejszoną objętością wodno-elektrolitową lub odwodnieniem, niestabilnych hemodynamicznie lub z niewydolnością krążenia (np. pacjenci z zawałem mięśnia sercowego lub urazem wielonarządowym);
– u pacjentów z wysoką gorączką.

U tych pacjentów należy bardzo dokładnie rozważyć konieczność stosowania produktu (patrz także punkt 4.3) i podawać go pod uważnym nadzorem lekarza ze szczególnym kontrolowaniem stanu

pacjenta. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji hipotensyjnych można zastosować odpowiednie środki zapobiegające (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

Produkt leczniczy Metamizol-SF może być stosowany u pacjentów, u których należy unikać spadków ciśnienia krwi, np. pacjentów z ciężką chorobą wieńcową lub istotnym zwężeniem naczyń mózgowych tylko wtedy, gdy parametry hemodynamiczne są ściśle monitorowane.

Produkt leczniczy Metamizol-SF należy podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i zastosowaniu odpowiednich środków zapobiegających (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu w 1 ml roztworu, co odpowiada 1,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zwartość sodu w diecie.

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, efawirenzu, 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 wywołać ciężką hipotermię.

Zastosowanie metamizolu w połączeniu z metotreksatem może powodować zwiększenie działania hemotoksycznego metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy unikać połączenia tych leków.

Metamizol stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania metamizolu u pacjentów otrzymujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu ochrony mięśnia sercowego.

Substancje z grupy pirazolonów mogą powodować interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, kaptoprylem, litem i triamterenem oraz mogą wpływać na skuteczność leków hipotensyjnych i leków moczopędnych. Nie wiadomo, w jakim stopniu metamizol prowadzi do takich interakcji.

Wpływ na metody badań
Zgłaszano, że leczenie metamizolem wpływało na wyniki badań laboratoryjno-diagnostycznych opartych na reakcji Trindera lub podobnych reakcjach (np. określenie stężenia kreatyniny, triglicerydów, cholesterolu HDL lub stężenia kwasu moczowego w surowicy).

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 przewód tętniczy w badaniu ultrasonograficznym i echokardiograficznym.

Metamizol przenika przez barierę łożyska.

W badaniach na zwierzętach metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie wykazywał działania teratogennego (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 obsługiwania 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 obsługiwania maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania niebezpiecznych czynności. Dotyczy to szczególnie jednoczesnego zastosowania w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kategorii MedDRA:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko	<1/10 000
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: leukopenia
Bardzo rzadko: agranulocytoza, w tym przypadki zgonu, małopłytkowość
Nieznana: niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, w tym przypadki śmiertelne
Powyższe reakcje mogą wystąpić nawet, jeśli wcześniej stosowano metamizol bez żadnych powikłań.

Agranulocytoza nie zależy od stosowanej dawki i może wystąpić w każdej chwili w trakcie leczenia lub nawet niedługo po zaprzestaniu stosowania metamizolu. Do typowych jej objawów należą wysoka gorączka, dreszcze, ból gardła, trudności w połykaniu, stan zapalny w obrębie jamy ustnej, nosa, gardła, narządów płciowych i odbytnicy. U pacjentów przyjmujących antybiotyki objawy te mogą być maskowane. 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 (patrz punkt 4.4).
Natychmiastowe zaprzestanie stosowania produktu ma kluczowe znaczenie dla wyzdrowienia. W razie nieoczekiwanego pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta, pojawienia się lub nawrotu gorączki lub wystąpienia bolesnych zmian w obrębie błon śluzowych, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła, stosowanie produktu leczniczego Metamizol-SF należy przerwać natychmiast, jeszcze przed otrzymaniem wyników badań laboratoryjnych.

Typowe objawy trombocytopenii obejmują zwiększoną tendencję do krwawień i wybroczyn w obrębie skóry i błon śluzowych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Metamizol-SF i wykonywać badania krwi, aż do normalizacji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne*
Bardzo rzadko: zespół astmy analgetycznej
U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej reakcje uczuleniowe objawiają się typowymi napadami astmy.
Nieznana: wstrząs anafilaktyczny*

*Reakcje te występują w szczególności po podaniu pozajelitowym, mogą być ciężkie i zagrażać życiu, w niektórych przypadkach mogą nawet być śmiertelne. Mogą pojawić się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

Reakcje te mogą rozwinąć się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu lub w ciągu kilku godzin po podaniu. Jednakże w większości przypadków występują w pierwszej godzinie po podaniu. Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszności – rzadziej – zaburzeń żołądka i jelit. Takie lżej 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.

Dlatego należy natychmiast przerwać stosowanie metamizolu, jeśli wystąpią reakcje skórne.

Zaburzenia serca
Nieznana: Zespół Kounisa

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: reakcje hipotensyjne podczas lub po podaniu produktu, które prawdopodobnie są uwarunkowane farmakologicznie i nie towarzyszą im objawy reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Mogą prowadzić one do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Szybkie podanie dożylne zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

W zależności od dawki może również wystąpić znaczący spadek ciśnienia tętniczego krwi w przypadku hiperpireksji bez innych objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia żołądka i jelit
Nieznana: zgłaszano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, 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 lub toksyczna nekroliza naskórka (TEN) (należy przerwać stosowanie produktu, patrz punkt 4.4)
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 czynności nerek i dróg moczowych
Bardzo rzadko: może wystąpić nagłe pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz oraz ostra niewydolność nerek i ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić ból i miejscowe odczyny, bardzo rzadko w postaci zapalenia żył.
Zgłaszano występowanie czerwonego zabarwienia moczu. Związane jest to z nieszkodliwym metabolitem – kwasem rubazonowym, który występuje w małym stężeniu.

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
Po ostrym przedawkowaniu zgłaszano takie objawy jak: nudności, wymioty, ból brzucha, pogorszenie czynności nerek, ostrą niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek), rzadziej objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi, czasem prowadzący do wstrząsu, a także tachykardia.

W przypadku zastosowania większych dawek wydalanie metabolitu (kwasu rubazonowego) może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Leczenie
Brak specyficznych odtrutek dla metamizolu. Możliwa jest próba ograniczenia dalszego wchłaniania substancji czynnej w organizmie poprzez detoksykację (np. płukanie żołądka) lub zmniejszenia wchłaniania (np. węgiel aktywowany). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) może być wydalony na drodze hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji oraz filtracji osocza.

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

Natychmiastowe działania podejmowane w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości (wstrząs)
Należy przerwać stosowanie (wstrzyknięcie) produktu, jeśli pojawią się pierwsze objawy nadwrażliwości (np. reakcje skórne, takie jak pokrzywka, zaczerwienienie, niepokój, ból głowy, ataki potu, nudności). Należy pozostawić kaniulę w żyle lub uzyskać dostęp do żyły. Niezależnie od powszechnych środków stosowanych w nagłych wypadkach, takich jak pozycja Trendelenburga, utrzymanie drożności dróg oddechowych i podawanie tlenu, może okazać się konieczne podawanie sympatykomimetyków, środków zwiększających objętość krwi lub glikokortykoidów.

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 dostępnych badań wskazują na to, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) mogą działać zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Główny metabolit metamizolu, MAA, jest dalej metabolizowany w wątrobie w procesach utleniania i demetylacji, a następnie acetylowania.

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. Nie jest znane znaczenie kliniczne tego zjawiska. Podczas krótkotrwałego leczenia gromadzenie się metabolitów ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Metamizol przenika przez łożysko. W dawkach terapeutycznych metabolity metamizolu przenikają do mleka ludzkiego.

Z białkami osocza MAA wiąże się w 58%, AA w 48%, FAA w 18 %, a AAA w 14%.

Po podaniu dożylnym metamizolu okres półtrwania w osoczu wynosi około 14 minut. Po podaniu dożylnym około 96% znakowanej dawki wykryto w moczu i około 6% w kale. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można zidentyfikować 85% metabolitów wydalonych z moczem, z czego 3±1% stanowi 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 ml/min, dla AA 38± 13 ml/min, dla AAA 61±8 ml /min i dla FAA 49±5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi 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>Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u>
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 zwiększa się w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

<u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u>
Dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

Dzieci i młodzież
Eliminacja metabolitów u dzieci jest szybsza niż u dorosłych.

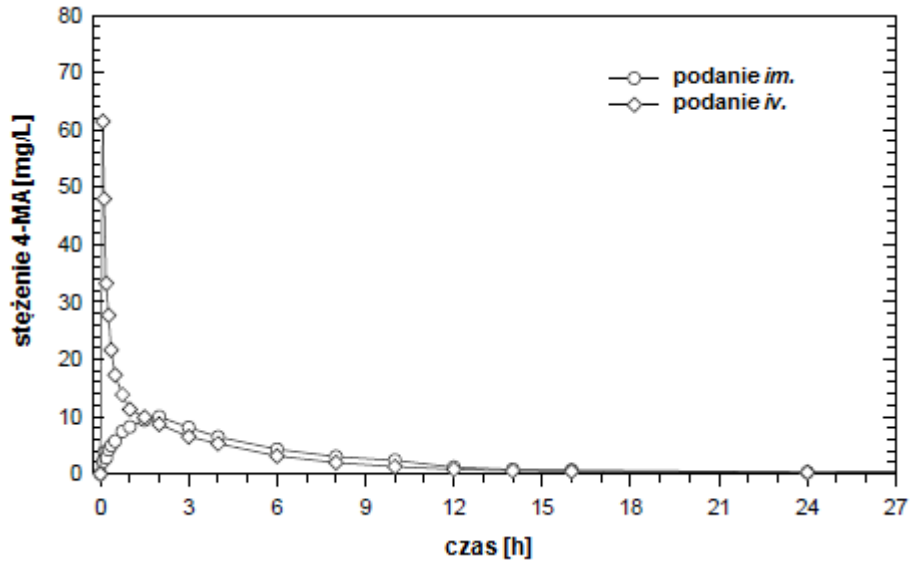
Biodostępność
Badanie biodostępności roztworu podawanego domięśniowo (*im.)* przeprowadzone w 1989 r. na 12 ochotnikach w porównaniu z produktem referencyjnym (podanie dożylne w ciągu 2 minut) dla 4-MAA:

	Podanie *im.* (1 g)	Podanie *iv.* (1 g)
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) [mg/L]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Czas maksymalnego stężenia w osoczu (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 wartości i odchylenia standardowe)

Bezwzględna biodostępność roztworu podawanego domięśniowo mierzona pod względem AUC stężenia 4-MAA w osoczu wynosi 87%.

Średnie stężenie w osoczu w porównaniu do produktu referencyjnego na wykresie zależności stężenia od czasu:



5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne są badania na temat toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzane na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały przez 6 miesięcy doustnie 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. Od 300 mg na kg masy ciała zaobserwowano w zależności od dawki niedokrwistość hemolityczną oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby.

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.

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.

Metabolity metamizolu przenikają do mleka ludzkiego. Brak doświadczenia na temat ich wpływu na niemowlę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności nie zaleca się podawać produktu leczniczego Metamizol-SF w postaci wstrzyknięć lub infuzji razem z innymi lekami z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6 (zgodność z roztworami do infuzji patrz także punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast po otwarciu.
Okres ważności po rozcieńczeniu: zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać ampułkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka o pojemności 2 ml lub 5 ml z oranżowego szkła typu I z punktem przełamywania (OPC), w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
5 ampułek po 2 ml,

10 ampułek po 2 ml,
5 ampułek po 5 ml,
10 ampułek po 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem dożylnym zaleca się wcześniejsze rozcieńczenie produktu w stosunku 1:10 (2 ml produktu w 20 ml, 5 ml produktu w 50 ml).
Produkt leczniczy można rozcieńczać 0,9% roztworem chlorku sodu.
Ponieważ stabilność tego rodzaju mieszaniny jest ograniczona, należy ją podawać niezwłocznie po przygotowaniu.
Po rozcieńczeniu może nastąpić zmiana i (lub) pogłębienie zabarwienia w kierunku barwy żółtej, bez zmiany właściwości produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25818

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.04.2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2026