

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metamizole Kabi, 500 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

Każda ampułka (2 mL) zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Każda ampułka (5 mL) zawiera 2500 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 mL produktu leczniczego Metamizole Kabi zawiera 32,7 mg (1,4 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty roztwór, prawie bezbarwny do barwy brązowawożółtej, bez widocznych cząstek stałych.
pH 6,0-7,5

Osmolalność: 550-750 mOsmol/kg

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

Podanie dożylne lub domięśniowe.

Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na Metamizole Kabi. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i 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 pacjentom 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 dożylna muszą być podawane bardzo wolno.

W tabeli poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne od masy ciała lub wieku:

Masa ciała		Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobową	
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), a dawkę dobową do 10 mL (co odpowiada 5000 mg metamizolu).

Szczególne grupy pacjentów

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

U pacjentów 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 leczniczy 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

Podanie produktu leczniczego powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza.

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.

Podanie dożylnie

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

- przed podaniem roztwór należy ogrzać do temperatury ciała;
- wstrzyknięcie dożylna należy wykonywać bardzo powoli (500 mg/min);
- przed podaniem produkt leczniczy należy rozcieńczyć - patrz punkt 6.6 i 6.3.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

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

Czas stosowania

Czas stosowania jest uzależniony od rodzaju i stopnia zaawansowania choroby. W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Metamizole Kabi lekarz podejmie decyzję o wykonaniu stosownych badań.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona w wywiadzie agranulocytoza indukowana przez metamizol, inne pirazolony lub pirazolidyny.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego lub choroby układu krwiotwórczego.
- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazonu i pirazolidyny, np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką, obrzękiem 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.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra porfiria wątrobowa.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko wystąpienia hemolizy).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

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).

Metamizol należy stosować tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub w przypadku, gdy inne metody leczenia są niedostępne lub nieodpowiednie.

Stosowanie metamizolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rzadkich, ale zagrażających życiu działań niepożądanych np. wstrząsu anafilaktycznego, z możliwym skutkiem śmiertelnym (patrz także punkt 4.8).

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 leczniczy 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.

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu leczniczego 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), 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 niedopuszczalne (patrz punkt 4.3).

Niedociśnienie tętnicze

W niektórych przypadkach, podczas podawania metamizolu mogą wystąpić reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te są zależne od dawki i występują częściej po podaniu pozajelitowym niż doustnym.

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest wyższe w następujących sytuacjach:

- w przypadku szybkiego podawania dożylnego;
- u pacjentów z 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 metamizolu 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.

Podczas stosowania metamizolu obserwowano wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej i aplastycznej (patrz punkt 4.8).

Metamizol należy podawać pacjentom z ciężką chorobą wieńcową lub istotnym zwężeniem naczyń domózgowych tylko pod ścisłą kontrolą czynności układu krążenia.

Metamizol należy podawać powoli w celu wczesnego rozpoznania reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych oraz uniknięcia nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi (patrz punkt 4.2).

Metamizol należy podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i zastosowaniu odpowiednich środków zapobiegających (patrz punkty 4.2 i 5.3). Metamizol jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) i (lub) ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie metamizolu wiąże się z wystąpieniem ostrych ataków porfirii. Metamizol jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z porfirią (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.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu w 1 mL roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 1,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metamizol nasila działanie przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny i doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Produkty lecznicze indukujące enzymy (np. glutetymid) mogą zmniejszać efekt działania metamizolu.

Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny może wywołać ciężką hipotermię.

Jednoczesne stosowanie z metamizolem może zmniejszać stężenie oleandomycyny w osoczu, ale zwiększać jej średni czas wchłaniania.

Istnieją doniesienia o interakcjach metamizolu z kaptoprylem i metotreksatem. Stopień, w jakim metamizol zmienia działanie tych leków pozostaje nieznan.

Jednoczesne stosowanie metamizolu z kwasem acetylosalicylowym może zmniejszać skuteczność kwasu acetylosalicylowego w hamowaniu agregacji płytek krwi. Z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu profilaktyki wystąpienia zawału serca.

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących

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

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

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.

Wykazano, że metamizol hamuje podział komórek łożyska w początkowym etapie jego rozwoju. Wyniki badania klinicznego wykazują, że stosowanie metamizolu w okresie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia guza Wilmsa u potomstwa.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, stosowanie metamizolu w okresie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia małowodzia i przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego (przewodu Botalla).

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia agranulocytozy u noworodków.

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

Karmienie piersią

Produkty rozkładu metamizolu przenikają do mleka ludzkiego 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.

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

Metamizol może powodować senność, zmęczenie i niedociśnienie tętnicze. Należy poinformować pacjenta, że nie wolno mu prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności wymagających uwagi, jeśli wystąpią u niego którekolwiek z wymienionych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, a częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), 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, małopłytkowość.

Nieznana: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia.

Agranulocytoza może wystąpić niespodziewanie oraz u pacjentów, u których wcześniej stosowano metamizol bez żadnych powikłań. Agranulocytoza jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu i może prowadzić do zgonu (patrz także punkt 4.4). Do typowych jej objawów należą gorączka, dreszcze, ból gardła, trudności w połykaniu, owrzodzenia jamy ustnej i uszkodzenia błon śluzowych (np. nosa, narządów płciowych i odbytnicy). Bardzo rzadko obserwowano wystąpienie powiększonych węzłów chłonnych.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych należy natychmiast przerwać podawanie metamizolu, nie czekając na wyniki badań laboratoryjnych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, wstrząs anafilaktyczny (z możliwym skutkiem śmiertelnym).

Reakcje te mogą wystąpić w trakcie podawania lub w ciągu kilku godzin po podaniu. Zwykle występują w ciągu godziny po podaniu. Mniej nasilone reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne występują w postaci zmian na skórze lub błonach śluzowych (np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk) lub rzadziej w postaci zaburzeń żołądka i jelit.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić reakcje ogólne, w tym ciężki obrzęk naczynioruchowy, ciężki skurcz oskrzeli, duszność, zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie tętnicze, które mogą prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego, z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana: niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Szybkie podawanie dożylnie zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: nudności, wymioty, podrażnienie żołądka, suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka.

Nieznana: pokrzywka, 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 endokrynologiczne

Podczas podawania metamizolu może wystąpić porfiria.

Zaburzenia układu nerwowego

Nieznana: senność, zmęczenie, ból głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Podczas podawania metamizolu może wystąpić skurcz oskrzeli.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podczas podawania metamizolu we wstrzyknięciu mogą wystąpić ból i reakcje w miejscu podania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, 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

faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Po dożylnym podaniu metamizolu mogą wystąpić nudności, wymioty, podrażnienie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zmęczenie, wysypka i niedociśnienie tętnicze (czasami prowadzące do wstrząsu). Do innych objawów przedawkowania należą: osłabienie, ból głowy, gorączka i pokrzywka.

W przypadku ostrego przedawkowania mogą wystąpić również zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek (np. wskutek śródmiąższowego zapalenia nerek), objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) oraz tachykardia.

Leczenie przedawkowania

Brak specyficznego antidotum dla metamizolu. Należy stosować leczenie objawowe.

Wydalanie głównego metabolitu metamizolu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA) można przyspieszyć przez zastosowanie hemodializy, hemofiltracji lub hemoperfuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony.

Kod ATC: N02BB02.

Metamizol jest pochodną pirazolonu o silnym działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i spazmolitycznym, ale słabym działaniu przeciwzapalnym.

Metamizol zmniejsza syntezę prostaglandyn, zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy-1 (COX-1) i cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Metamizol stymuluje wydzielanie β -endorfin przez przysadkę i podwzgórze, zmniejsza poziom endogennych pirogenów i bezpośrednio wpływa na ośrodek termoregulacji w podwzgórze.

Sugeruje się, że antynocyceptywne działanie metamizolu wiąże się z jego wpływem na działanie ośrodkowego układu nerwowego.

Metamizol, podobnie jak morfina, ale w przeciwieństwie do pochodnych kwasu acetylosalicylowego, wywiera bezpośredni wpływ na przesyłanie sygnałów bólowych. Przypuszcza się również, że metamizol wywiera działanie bezpośrednio na nocyceptywny szlak bodźców nerwowych wywołując efekt przeciwbólowy. Metamizol wykazuje silniejsze działanie przeciwbólowe niż kwas acetylosalicylowy lub paracetamol.

Działanie przeciwgorączkowe metamizolu wiąże się z jego działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Przypuszcza się, że metamizol hamuje syntezę prostaglandyn także poza barierą krew-mózg. Inna hipoteza dotyczy zróżnicowanej wrażliwości tkanek na działanie prostaglandyn.

Działanie spazmolityczne metamizolu wynika z hamowania przez niego uwalniania wewnątrzkomórkowych jonów Ca^{2+} . Ten efekt metamizolu jest prawdopodobnie związany z hamowaniem odpowiedzi inozytolo fosforanu (IP) na ATP w komórkach LTK8. Hamowanie przez metamizol gromadzenia się IP może wynikać z jego bezpośredniego działania hamującego aktywność fosfolipazy C (PLC) lub też zaburzenia aktywacji PLC przez receptory sprzężone z białkami G (GPCR).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym metamizolu biodostępność jego aktywnego metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA) wynosi około 87%. Po podaniu domięśniowym dawki jednorazowej 1 g maksymalne stężenia w osoczu ($C_{\max}$) metabolitów MAA i 4-N-aminoantypiryny (AA) wynosiły odpowiednio 11,4 mg/l i 1,6 mg/l. Maksymalne stężenia w osoczu ($t_{\max}$) tych metabolitów osiągane są odpowiednio po 1,7 godz. i 5,5 godz.

Dystrybucja

Metabolity metamizolu wiążą się z białkami osocza w następującym stopniu: MAA w 58%, AA w 48%, 4-N-formyloaminoantypiryna (FAA) w 18%, a 4-N-acetyloaminoantypiryna (AAA) w 14%. Okres półtrwania w osoczu *in vitro* wynosi 16 minut. Po podaniu dożylnym metamizolu średnia objętość dystrybucji MAA wynosi 33,5 l. Metamizol przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. W dawkach terapeutycznych wszystkie aktywne metabolity metamizolu przenikają do mleka ludzkiego.

Metabolizm

Metamizol podlega intensywnej biotransformacji w wątrobie, a jego główny metabolit jest aktywny farmakologicznie. Działanie kliniczne wykazuje głównie 4-N-metyloaminoantypiryna (MAA), w pewnym stopniu także 4-aminoantypiryna (AA). Metabolity AAA i FAA są farmakologicznie nieaktywne.

Eliminacja

Metamizol wydalany jest z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów AAA i FAA. Po podaniu dożylnym metamizolu, ponad 90% znakowanej dawki wykryto w moczu i mniej niż 10% w kale. Okresy półtrwania w fazie eliminacji metabolitów wynoszą odpowiednio około 3 i 6 godz.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pole powierzchni pod krzywą (AUC) jest większe 2-3-krotnie. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek metamizolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostępne dane wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy unikać wielokrotnego stosowania dużych dawek metamizolu (patrz również punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu MAA jest około trzykrotnie dłuższy niż u zdrowych pacjentów. Należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki, gdy produkt leczniczy stosowany jest przez krótki czas (patrz również punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Dostępne są badania na temat toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzane na różnych gatunkach zwierząt.

W badaniu toksyczności podprzewlekłej metamizolu przeprowadzonym na szczurach nie zaobserwowano widocznych zmian w przewodzie pokarmowym. Liczby czerwonych krwinek i leukocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Jednak stwierdzono znaczne zmniejszenie wartości hematokrytu, hemoglobiny oraz objętości krwinek czerwonych. Po zakończeniu podawania metamizolu nie zaobserwowano znaczących zmian w wartościach parametrów hematologicznych.

W jednym z badań szczury otrzymywały metamizol przez 6 miesięcy doustnie po 100-900 mg/kg mc. Po 13 tygodniach stosowania największej dawki (900 mg/kg mc.) zaobserwowano zwiększenie liczby retikulocytów oraz ciałek Heinza.

Psy otrzymywały przez 6 miesięcy metamizol w dawkach od 30 do 600 mg/kg mc. W zależności od dawki od 300 mg/kg mc., obserwowano niedokrwistość hemolityczną oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby.

W badaniu histologicznym w wielu narządach zaobserwowano oznaki hemosyderozy, a nasilenie tych zmian było zależne od dawki.

W badaniu toksyczności podostrej szczurom i psom przez 4 tygodnie podawano dożylnie lub podskórnice metamizol w dawkach 50, 150 i 450 mg/kg mc. Metamizol podawany podskórnice był dobrze tolerowany przez szczury we wszystkich stosowanych dawkach, jedyną nieprawidłowością była obecność ciałek Heinza w erytrocytach. W grupie tej podobnie jak w grupie metamizolu podawanego dożylnie w dawce 450 mg/kg mc. obserwowano wzrost liczby retikulocytów. Metamizol podawany podskórnice i dożylnie w dawce 450 mg/kg mc. powodował u psów rasy beagle spadek masy ciała, wzrost liczby ciałek Heinza i retikulocytów, a także spadek wartości hematokrytu,

hemoglobiny, liczby erytrocytów i leukocytów. Pod koniec 4-tygodniowego badania odnotowano wzrost stężenia bilirubiny, azotu mocznikowego i fosfatazy alkalicznej we krwi.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Dostępne są badania *in vitro* i *in vivo* dla metamizolu ze sprzecznymi wynikami w identycznych systemach testowych.

Badania rakotwórczości wykazały, że metamizol nasila indukowane przez N'-nitrozodietylaminę (DEN) zmiany nowotworowe w wątrobach szczurów, ale sam nie inicjuje tych zmian i nie jest kompletnym czynnikiem rakotwórczym. Po 25 do 72 tygodniach podawania metamizolu odnotowano wzrost stężenia S-transferazy glutationowej (GST-P+) i zaobserwowano powstawanie zmian przednowotworowych. W średniookresowych testach biologicznych obie postacie metamizolu (o podobnej czystości A i B) wykazywały prawie takie samo działanie rakotwórcze na komórki wątroby.

W dwóch z trzech badań długookresowych na myszach przy podawaniu dużych dawek zaobserwowano liczne gruczolaki komórek wątroby.

Podawanie dużych dawek metamizolu jednocześnie z azotynem sodu lub podawanie produktu reakcji nitrowania metamizolu nie wykazało jego przełożyskowego działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne metamizolu po podaniu dużych dawek.

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

W badaniu łożyska szczurów wykazano, że działanie metamizolu jest bardziej nasilone na początku ciąży, głównie na etapie rozwoju i różnicowania się łożyska.

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.

Tolerancja

Wykazano, że podawanie ogólne metamizolu indukuje antynocycepcję u młodych i dorosłych szczurów. W przypadku wielokrotnego podawania rozwija się tolerancja na antynocyceptywne działanie metamizolu, jak również tolerancja krzyżowa na takie działanie morfiny.

Aktualne dane potwierdzają, że działanie przeciwbólowe wiąże się z działaniem endogennych systemów opioidowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, w tej samej strzykawce, ze względu na ryzyko wystąpienia niezgodności.

6.3 Okres ważności

5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy Metamizole Kabi należy użyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Produkt leczniczy Metamizole Kabi należy użyć natychmiast po rozcieńczeniu.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z oranżowego szkła typu I zawierająca 2 mL lub 5 mL roztworu.

Wielkości opakowań:

5 ampułek po 2 mL w tekturowym pudełku

10 ampułek po 2 mL w tekturowym pudełku

5 ampułek po 5 mL w tekturowym pudełku

10 ampułek po 5 mL w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podanie dożylnie:

Przed podaniem produkt leczniczy należy rozcieńczyć w proporcji 1:10.

Zawartość ampułki 2 mL należy rozcieńczyć w 20 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu płynu Ringera z mleczanami, lub 5% roztworu glukozy.

Zawartość ampułki 5 mL należy rozcieńczyć w 50 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu płynu Ringera z mleczanami, lub 5% roztworu glukozy (patrz też 6.3).

Wygląd roztworu po rozcieńczeniu:

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

Mieszanie z tramadolem

Wykazano, że Metamizole Kabi, 500 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań można mieszać z roztworami do wstrzykiwań zawierającymi tramadol chlorowodorek 50 mg/mL oraz substancje pomocnicze: woda do wstrzykiwań i sodu octan.

Mieszaninę tramadolu i metamizolu podaje się przygotowaną w stosunku masowym 1:10, po rozcieńczeniu w podanych wyżej roztworach, tj. przykładowo 2 mL produktu leczniczego Metamizole Kabi (o mocy 500 mg/mL) miesza się z 2 mL produktu leczniczego zawierającego tramadol (o mocy 50 mg/mL), a następnie mieszaninę rozcieńcza się w 20 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu płynu Ringera z mleczanami, lub 5% roztworu glukozy (patrz też 6.3).

Gotowa mieszanina metamizolu i tramadolu po rozcieńczeniu może przybierać kolor żółtawy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24221

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO