

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Domilgan, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, mannitol i glukoza.

Jedna saszetka zawiera 82,7 mg sodu.

Jedna saszetka zawiera 3,27 g mannitolu.

Produkt leczniczy zawiera aromat truskawkowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

Proszek barwy białej lub prawie białej o aromacie truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W krótkotrwałym leczeniu bólu różnego pochodzenia o dużym nasileniu oraz w gorączce, gdy zastosowanie innych środków jest niewskazane lub nieskuteczne, w:

- bólach głowy,
- migrenie,
- bólach zębów,
- bólach mięśni i stawów,
- bólach pourazowych i pooperacyjnych,
- bólach wywołanych kolką nerkową,
- kolkach dróg żółciowych,
- bólach w chorobach nowotworowych,
- gorączce.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na Domilgan. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i gorączki.

Dorosłym i młodzieży w wieku 15 lat lub więcej (>53 kg) można podawać maksymalnie 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6–8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 do 60 minut od podania doustnego.

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

Masa ciała		Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobową	
kg	wiek	Saszetki	mg	Saszetki	mg
> 53	≥ 15 lat	1	1000	4	4000

Dzieci i młodzież

Domilgan nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 15 lat ze względu na stałą zawartość metamizolu w jednej saszetce wynoszącą 1000 mg. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne lub moce produktu, które można odpowiednio dawkować u mniejszych dzieci.

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

Produkt leczniczy należy przyjmować podczas lub bezpośrednio po posiłkach.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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 i lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne pirazolonu i pirazolidyny np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon (szczególnie u pacjentów, u których po zastosowaniu któregoś z tych leków wystąpiła agranulocytoza).
- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Zespół astmy analgetycznej lub rozpoznana nietolerancja na leki przeciwbólowe, objawiająca się pokrzywką, obrzękiem naczynioworuchowym, tj., gdy pacjent reaguje 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 choroby nerek i wątroby, ostra porfiria wątrobową.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego np. po leczeniu cytostatykami.
- Zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość).
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- Stosowanie z innymi lekami z grupy pochodnych pirazolonu (aminofenazon, fenylobutazon, oksyfenbutazon).

- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat.
- Trzeci trymestr ciąży.

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).

Należy monitorować parametry obrazu krwi u pacjentów onkologicznych.

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

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać pełne badania krwi (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 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 pirazonony 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 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 natychmiast odstawić leczenie metamizolem - ponowne stosowanie leczenia metamizolem w przyszłości jest niedopuszczalne (patrz punkt 4.3).

Reakcje przebiegające ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego

Metamizol może powodować reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te mogą być zależne od dawki. Wystąpienie ich jest bardziej prawdopodobne w przypadku pozajelitowego podania produktu leczniczego, szczególnie podczas zbyt szybkiego wstrzykiwania postaci dożylniej.

Ryzyko spadku ciśnienia tętniczego zwiększa się u pacjentów:

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

Dlatego, w przypadku tych pacjentów należy rozważyć konieczność 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 bezwzględnie należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. przypadku ciężkiej choroby wieńcowej lub istotnych zwężeń naczyń domózgowych, metamizol sodowy jednowodny można stosować tylko pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych.

Domilgan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Domilgan należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem notowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, przebiegającego głównie z uszkodzeniem komórek wątrobowych i pojawiającego się w okresie od

kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, w tym z żółtaczką, często w kontekście reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, dyskrazje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby na podłożu autoimmunologicznym. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia metamizolem, jednak w pojedynczych przypadkach notowano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepienia tego narządu.

Mechanizm powstawania uszkodzenia wątroby na skutek stosowania metamizolu nie jest jasno określony, ale dane wskazują na występowanie mechanizmu immunologiczno-alergicznego.

Pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów świadczących o uszkodzeniu wątroby. U takiego pacjenta należy przerwać leczenie metamizolem i wykonać badania czynności wątroby.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Domilgan z chlorpromazyną, należy skonsultować z lekarzem (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych o znanym działaniu

Jedna saszetka produktu leczniczego zawiera 3,6 mmol (82,7 mg) sodu, co odpowiada 4,14 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Domilgan zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Domilgan zawiera 3,27 g mannitolu (E421) w jednej saszetce. Lek może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Metamizol nasila działanie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny,
- doustne leki przeciwcukrzycowe, fenytoina i sulfonamidy,
- leki przeciwdepresyjne, doustne środki antykoncepcyjne i allopurinol mogą spowolnić metabolizm metamizolu i zwiększyć jego toksyczność,
- barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO zwiększają działanie metamizolu,
- jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny 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 sodowego jednowodnego z alkoholem może wpłynąć na farmakokinetykę obu ksenobiotyków.
- Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących:

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

Jednoczesne podawanie metamizolu i bupropionu, efawirenz, 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.

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.

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 wylanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano upośledzenia zdolności koncentracji i reagowania. Ze względów ostrożności należy jednak, przynajmniej w razie stosowania większych dawek, uwzględnić możliwość upośledzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługi maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane dla układów i narządów, zależnie od częstości ich występowania, zgodnie z MedDRA:

- niezbyt często ($\geq 1/100$ do $<1/1\ 000$),
- 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, plamica.

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

Ryzyko wystąpienia agranulocytozy może się rozwinąć się w dowolnym momencie podczas stosowania metamizolu. 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 leczniczego Domilgan i wykonać badania krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.4).

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne

Bardzo rzadko: astma analgetyczna, napady astmy

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

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny.

Mogą wystąpić reakcje rzekomo-anafilaktyczne i anafilaktyczne, szczególnie po podaniu dożylnym. Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych, jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk, duszności – 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 takich objawów reakcji anafilaktycznej, natychmiast odstawić lek i wezwać pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia. Reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne mogą być ciężkie i mogą zagrażać życiu.

Występują w szczególności po podaniu pozajelitowym. Reakcje te mogą rozwinąć się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu pozajelitowym, występują jednak przeważnie w pierwszej godzinie po podaniu. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu sodowego jednowodnego bez powikłań.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle i zawroty głowy.

Rzadkie - padaczkopodobne drgawki po wysokich dawkach leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko - atak astmy, skurcz oskrzeli, duszności.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: podczas lub po podaniu produktu mogą wystąpić reakcje hipotensyjne, które prawdopodobnie są uwarunkowane farmakologicznie i nie towarzyszą im objawy reakcji

anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Mogą one prowadzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Szybkie podanie dożylnie zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia niedociśnienia.

Częstość nieznana - tachykardia, sinica

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: uszkodzenie wątroby, cholestaza, polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko - hiperbilirubinemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: zmniejszenie apetytu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka polekowa.

Rzadko: wysypka (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne- zespół Stevensa-Johnsona (STS) lub toksyczna nekroliza naskórka (TEN).

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 nagłe 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 sodowego jednowodnego wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

W piśmiennictwie opisano przypadki zatrucia metamizolem po przyjęciu doustnym dawki powyżej 10 g leku. Należy monitorować parametry rozmazu krwi. Przy podejrzeniu agranulocytozy, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Podanie dużych dawek pyrazolonu wywołuje pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

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 krwi, zaburzenia rytmu serca (tachykardia).

Przedawkowanie metamizolu może spowodować także bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforację, uszkodzenie komórek wątrobowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwicę cewek nerkowych oraz alergiczny skurcz oskrzeli.

Odnotowano przypadki występowania wysypki, pokrzywki, obrzęku, złuszczonego zapalenia oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

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

Leczenie przedawkowania:

Brak odtrutki na metamizol.

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

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Wydalanie głównego metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA) można przyspieszyć przez zastosowanie hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

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

W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Większość podanej dawki metamizolu sodowego jednowodnego (około 90 %) wydalana jest z moczem w postaci metabolitów.

Można zastosować forsowną diurezę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, pirazolony.

Kod ATC: N02BB02

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. W porównaniu do opioidowych leków przeciwbólowych metamizol nie hamuje ośrodka oddechowego. Nawet w wysokich dawkach nie ma wpływu na perystaltykę jelit i nie powoduje zaparć.

Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Wyniki dostępnych badań wskazują na to, że metamizol i jego główny metabolit (4-metylo-amino-antypiryna) prawdopodobnie hamują syntezę prostaglandyn, zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol sodowy jednowodny 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 sodowego jednowodnego. Maksymalne stężenie występuje po 1,2-2,0 godzin od chwili zastosowania metamizolu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Nie jest znane znaczenie kliniczne tego zjawiska. Podczas krótkotrwałego leczenia gromadzenie się metabolitów ma niewielkie znaczenie kliniczne.

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

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można zidentyfikować 85% wydalonych z moczem metabolitów, z czego 3 ± 1 % stanowią MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA i 23 ± 4 % FAA.

Klirens nerkowy, po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu sodowego jednowodnego 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 wynosi odpowiednio $2,7\pm 0,5$ godziny dla MAA, $3,7\pm 1,3$ godziny dla AA, $9,5\pm 1,5$ godziny dla AAA i $11,2\pm 1,5$ godziny dla FAA.

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

U pacjentów w podeszłym wieku AUC wzrasta 2-3-krotnie. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki doustnej zwiększa się około trzykrotnie, natomiast w przypadku AA i AAA okres półtrwania nie wzrósł w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek 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 należy unikać stosowania dużych dawek leku.

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 Heinzów.

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 teratogenego. 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.

Potencjalne właściwości mutagenne metamilolu wskazują na jego możliwe działanie genotoksyczne i kancerogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Mannitol (E421)

Sodu cyklamianian

Aromat truskawkowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład aromatu truskawkowego:

Cis-3-heksan-1-ol

4-hydroksy-2,5-dwumetylo-3-furanon

Maltol

Metylu cynamonian

Etylo-2-metylomaślan

Etylu kapronian

Kwas 2-metylomasłowy

Etylu maślan

Heks-2(trans)-enol

Gamma-dekalakton

Kwas kapronowy nat.

Odwodniony kukurydziany syrop glukozowy

Guma arabska (E414)

Dwutlenek krzemu (E551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Produkt leczniczy Domilgan należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i na pudełku.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmiany w wyglądzie proszku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Domilgan, 1000 mg, to proszek barwy białej lub prawie białej i aromacie truskawkowym, pakowany po 4,5 g w saszetki z folii Polietylen/Aluminium/Papier.

Opakowanie zawiera 6 lub 20 saszetek oraz ulotkę, w tekturowym pudełku.

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

Zawartość saszetki należy rozpuścić w szklance wody i wypić natychmiast po rozpuszczeniu, w czasie nie dłuższym niż 5 min. Lek rozpuszczony, a nie wypity w ciągu 5 minut, należy wylać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SOLINEA Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25807

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-03-13

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
www.urpl.gov.pl