

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BENLEK, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*), 38,75 mg tiaminy chlorowodoreku (*Thiamini hydrochloridum*) i 50 mg kofeiny (*Coffeinum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: skrobia pszeniczna.

Jedna tabletka zawiera 15 mg skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub prawie białe, okrągłe i płaskie tabletki z rowkiem po jednej stronie.

Tabletki można dzielić na dwie równe połowy.

Rozmiar tabletki: 13 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból różnego pochodzenia o dużym nasileniu, gorączka, gdy zastosowanie innych produktów leczniczych jest przeciwwskazane lub nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na produkt Benlek.

Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i (lub) gorączki.

Dorośli

Zależnie od nasilenia bólu lub gorączki oraz od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na produkt leczniczy Benlek.

Można podawać maksymalnie 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej nie częściej niż 3 razy na dobę, nie częściej niż co 6–8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 3000 mg.

Maksymalna jednorazowa dawka doustna metamizolu wynosi 1000 mg, a maksymalna dawka dobową 3000 mg.

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

Nie stosować produktu leczniczego dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Benlek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci w złym ogólnym stanie zdrowia lub z obniżonym klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.3)

U osób w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów z pogorszeniem czynności nerek dawkę należy zmniejszyć ze względu na spowolniony metabolizm leku i możliwość wydłużenia czasu wydalania produktów rozkładu metamizolu.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek (patrz punkt 4.3)

Ze względu na zmniejszenie szybkości eliminacji u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. W przypadku krótkotrwałego stosowania zmniejszenie dawki nie jest wymagane. Brak jest doświadczeń związanych z długotrwałym stosowaniem metamizolu.

Sposób podawania:

Podanie doustne. Tabletki przyjmuje się popijając dostateczną ilością płynu (np. szklanką wody).

Produkt należy stosować podczas lub bezpośrednio po posiłkach.

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 inne pochodne pirazonu, tiaminę i kofeinę oraz pozostałe składniki produktu,
- nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w szczególności objawiające się
- obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką, nieżytem nosa,
- zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość),

- ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobową,
- astma (wywołana lub zaostrzona przez niesteroidowe leki przeciwzapalne),
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- nie stosować z innymi lekami z grupy pochodnych pirazonu (aminofenazon, fenylobutazon, oksyfenbutazon),
- nie stosować u dzieci i młodzieży,
- nie stosować w czasie ciąży oraz podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metamizol

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).

Stosowanie metamizolu wiąże się z rzadkim, lecz zagrażającym życiu ryzykiem wystąpienia agranulocytozy lub wstrząsu (patrz punkt 4.8).

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

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać pełne

badanie krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zgłosił się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią oznaki choroby i objawy, które wskazują na dyskrację krwi (np. ogólnie złe samopoczucie, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, błądź).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.8)

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, np. duszności, obrzku języka, obrzku naczyńoruchowego, wysypki czy pokrzywki natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia. Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na metamizol są także narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktoidalną na metamizol są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na nieopiodowe leki przeciwbólne, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu zawierającego metamizol jest znacznie podwyższone u pacjentów:

- z zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzkiem naczyńoruchowym (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 stosowania metamizolu notowano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielanie 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 przerwać 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 potrzebę podania produktu, a w razie zastosowania prowadzić ścisły nadzór. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

U pacjentów, u których koniecznie należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. w przypadku ciężkiej choroby wieńcowej lub istotnych zwężeń naczyń domózgowych, metamizol można stosować tylko pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych.

Produkt leczniczy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby, w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Polekowe uszkodzenie wątroby (patrz też punkt 4.8)

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, dyskracje 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.

Tiaminy chlorowodorek

Tiaminy chlorowodorek jest zwykle dobrze tolerowany.

Kofeina

Należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z powodu ryzyka wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Należy unikać nadmiernego spożywania kofeiny (np. kawy, herbaty i niektórych innych napojów) w trakcie przyjmowania kofeiny, nie należy stosować tuż przed snem.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Skrobia pszeniczna

Jedna tabletkę zawiera nie więcej niż 15 mg skrobi pszenicznej.

Ten produkt leczniczy zawiera bardzo małe ilości glutenu (pochodzącego ze skrobi pszenicznej) i określa się jako „bezglutenowy”.

W związku z tym jest bardzo mało prawdopodobne, aby spowodowało to jakiegokolwiek problemy u pacjentów z chorobą trzewną (celiaką).

Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Związane z metamizolem

W wyniku aktywacji enzymów metabolizujących metamizol może zmniejszać aktywność kumaryny i podobnych produktów przeciwkrzepliwych.

Jednoczesne podanie barbituranów, glutetymidu, fenylobutazonu może redukować działanie metamizolu.

Działanie metamizolu jest potęgowane przez opóźniony metabolizm spowodowany doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, allopurinol i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.

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 leku.

Połączenie metamizolu z inhibitorami ACE i diuretykami zmniejsza terapeutyczny efekt metamizolu a u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek zwiększa ryzyko ciężkiej niewydolności nerek.

Jednoczesne zastosowanie metamizolu z lekami przeciwbólowymi, przeciwgorączkowymi i przeciwzapalnymi zwiększa ryzyko reakcji alergicznych.

Metamizol zastosowany jednocześnie z litem zwiększa stężenie litu we krwi i może ujawnić reakcje toksyczne.

Jednoczesne podanie metamizolu z chloramfenikolem lub innymi lekami uszkadzającymi szpik kostny prowadzi do nasilenia toksycznych efektów dla szpiku.

Neuroleptyki i leki uspokajające potęgują przeciwbólowe działanie metamizolu.

Jednoczesne podanie z chlorpromazyną lub innymi pochodnymi fenotiazyny zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotermii.

Działanie niesteroidowych produktów leczniczych przeciwzapalnych (NLPZ) nasila się podczas jednoczesnego stosowania z metamizolem.

Metamizol sodowy może zmniejszać działanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) na agregację płytek, gdy są one przyjmowane jednocześnie. W związku z tym to połączenie należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małą dawkę kwasu acetylosalicylowego do leczenia kardioprotekcyjnego.

Związane z kofeiną

- Kofeina zmniejsza nasenne działanie i nasila efekty niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Jednoczesne podanie z lekami sympatykomimetycznymi może spowodować pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

– Leki metabolizowane przez wątrobę – kofeina może powodować wzrost ich stężenia we krwi.

– Salicylany – kofeina może zwiększać ich wchłanianie.

– Cymetydyna, doustne środki antykoncepcyjne, cyprofloksacyna i enoksacyna, meksyletyna – leki te mogą zwiększać stężenie kofeiny we krwi.

– Środki zwiotczające mięśnie – niektóre środki zwiotczające mięśnie blokują metabolizm kofeiny, dlatego też łączne stosowanie produktu Benlek z tymi lekami nie jest zalecane.

- Nikotyna – zwiększa wydalanie kofeiny.
- Disulfiram, etynyloestradiol – mogą zwiększać efekt działania kofeiny

Związane z tiaminą

Produkty lecznicze zobojętniające sok żołądkowy, etanol, herbata zmniejszają wchłanianie witaminy B1. Podanie w jednym roztworze z siarczynami powoduje rozpad i unieczynnienie tiaminy. Niektóre inne witaminy, jak np. cyjanokobalamina, mogą ulegać inaktywacji w obecności produktów rozpadu tiaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w czasie ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Metamizol

Ostatnie badania wskazują na niewielkie zagrożenie dla płodu podczas stosowania metamizolu przez ciężarne (da Silva Dal Pizzol et al. Arch Gynecol Obstet 2009;279:293–297). Jednakże z powodu ryzyka (niewielkiego) wystąpienia guza Wilmsa u dzieci, których matki stosowały metamizol podczas ciąży, u ciężarnych nie zaleca się stosowania metamizolu, a więc i produktu leczniczego Benlek

Kofeina

Kilka badań u ludzi regularnie spożywających kofeinę wskazuje na nieznaczny wzrost liczby spontanicznych poronień. Kobiety zażywające produkty lecznicze które zawierają wysokie dawki kofeiny (ponad 300 mg na dobę) są narażone na przedwczesne porody, częściej też rodzą dzieci z niską wagą urodzeniową.

Tiamina

Nieznane są badania wskazujące na niebezpieczeństwo dla płodu stosowania tiaminy podczas ciąży.

Laktacja

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 mechanicznych 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, w szczególności w połączeniu z alkoholem, uwzględnić możliwość upośledzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługiwanie maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane z uwzględnieniem częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia

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

Pojedyncze doniesienia wskazują, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy może się zwiększyć w przypadku podawania metamizolu przez okres dłuższy niż jeden tydzień. Reakcja ta nie zależy od dawki.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu Benlek 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*.

*Reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne mogą być ciężkie i zagrażać życiu. Występują w szczególności po podaniu pozajelitowym. Reakcje te mogą rozwinąć się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu, występują jednak przeważnie w pierwszej godzinie po podaniu. Mogą

rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność i - rzadziej - zaburzenia żołądka i jelit. Takie łżej przebiegające odczyny mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (także w obrębie krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem.

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle i zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe

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

W przypadku bardzo wysokiej gorączki może wystąpić, zależne od dawki, krytyczne zmniejszenie ciśnienia krwi bez objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, wymioty, bóle brzucha, podrażnienie żołądka, biegunka, zatwardzenie, wrzody trawienne i krwawienie, zgaga, wzdęcia, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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.

Niezbyt często: wysypka polekowa.

Rzadko: wysypka (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona (STS) lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, choroba Lyella). W takim przypadku konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: może wystąpić nagle pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz oraz ostra niewydolność nerek.

Może wystąpić również śródmiąższowe zapalenie nerek.

Częstość nieznana: po zastosowaniu bardzo dużych dawek metamizolu wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Wysokie dawki kofeiny

Wysokie dawki kofeiny (300 mg na dobę) mogą wpływać na centralny układ nerwowy powodując wyczerpanie, nadaktywność psychoruchową, bezsenność i nerwowość. Tak wysokie dawki działają niekorzystnie na serce powodując m.in. arytmie. Czasem występują także zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Ponadto, stosowanie dużych dawek kofeiny (300 mg na dobę) jest związane z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia, którego głównym objawem w przypadku kofeiny jest ból głowy.

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

Metamizol

Mogą wystąpić: zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia słuchu, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki toniczno-kloniczne czy zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca (tachykardia). Przedawkowanie metamizolu może spowodować także bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforacje, uszkodzenie komórek wątrobowych, śródmiąższowe zapalenie nerek oraz alergiczny skurcz oskrzeli. Odnotowano przypadki wystąpienia wysypki, pokrzywki, obrzęku, złuszczonego zapalenia oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Istnieje także możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych, np. leukopenii, małopłytkowości, 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 zapobieganie ciężkim powikłaniom, może powodować konieczność zastosowania ogólnej i specjalistycznej opieki medycznej na oddziale intensywnej terapii.

Kofeina

Po przedawkowaniu mogą wystąpić: ból w nadbrzuszu, wymioty, zwiększone wydzielanie moczu, tachykardia lub arytmia, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (bezsennaść, niepokój ruchowy, pobudzenie, wzburzenie, zdenerwowanie, drżenie, drgawki).

Nie ma specyficznej odtrutki. Zaleca się zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku oraz unikanie picia zbyt dużej ilości kawy lub herbaty.

Tiamina

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, pirazolony, preparaty złożone zawierające metamizol sodu (bez psycholeptyków).

Kod ATC: N02BB52

Mechanizm działania

Mechanizm działania metamizolu nie został w pełni wyjaśniony, może być związany m.in. z hamowaniem cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, podobnie do działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Prawdopodobnie metamizol pobudza uwalnianie endorfin. Także obniża poziom endogenego pyrogenu, wpływa bezpośrednio na ośrodek termoregulacyjny w podwzgórzu. Aktywny metabolit, 4-MAA (4-metyloaminoantypiryna) jest około 40 razy bardziej skuteczny w hamowaniu cyklooksygenazy w porównaniu z metamizolem.

Farmakodynamika

Metamizol jest pochodną pyrazolonu o silnym działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie przeciwzapalne wykazano u zwierząt. Działanie przeciwbólowe metamizolu jest silniejsze od działania kwasu acetylosalicylowego, indometacyny, czy paracetamolu. W porównaniu do opiatów, metamizol nie działa depresyjnie na ośrodek oddechowy, nawet w dużych dawkach, nie wpływa na perystaltykę jelit i nie powoduje zaparć. Nie obserwuje się uzależnienia.

Kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy. Prawdopodobnie wywiera działanie przeciwbólowe.

Witamina B₁ (tiamina) wywiera wieloraki wpływ na metabolizm. Jest składnikiem wielu enzymów, w tym częścią koksylazy, enzymu ułatwiającego metabolizm węglowodanów. Przez dekarboksylację wielu kwasów korzystnie działa na procesy zapalne układu nerwowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność działania przeciwbólowego metamizolu jest bardzo duża, ustępuje jedynie opiom. Metamizol jako lek przeciwbólowy jest szczególnie zalecany w przypadkach w których opiaty są przeciwwskazane. W przeciwieństwie do opiatów metamizol nie wywołuje uzależnienia.

Podczas przewlekłego stosowania opisywano występowanie dyskrazji, takich jak: agranulocytoza, trombocytopenia, anemia aplastyczna. Jednakże badania kliniczne (Edwards & McQuay, 2002) wskazują, że występowanie tych dyskrazji jest rzadkie, nawet mniejsze w porównaniu do innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ostatnie dane wskazują, że metamizol być może nie jest tak toksyczny jak sądzono.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol ulega szybkiej hydrolizie do aktywnego metabolitu 4-metylo-arnino-antipiryny (4-MAA), którego biodostępność wynosi 85%. Maksymalne stężenie występuje po 1,2-2,0 godzin od chwili zastosowania.

Kofeina jest gwałtownie wchłaniana niemal w 100%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w 50-75 min po zastosowaniu leku.

Tiamina po wchłonięciu jest natychmiast metabolizowana (p. niżej).

Dystrybucja

Metamizol wiąże się częściowo z białkami. Objętość dystrybucji jego metabolitu, 4-MAA wynosi 1,15 l/kg beztłuszczowej masy ciała.

Kofeina jest gwałtownie rozdzielana do wszystkich narządów i tkanek.

Metabolizm

Metamizol po podaniu doustnym ulega szybkiej hydrolizie do aktywnego metabolitu 4-metylo-arnino-antipiryny (4-MAA), który jest dalej metabolizowany w wątrobie do innych aktywnych metabolitów: 4-formylo-amino antypiryny i 4-amino antypiryny, podlegających następne acetylacji. Czas $t_{1/2}$ metamizolu w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Metabolitu metamizolu przechodzą do płynu mózgowo-rdzeniowego i są wydzielane z mlekiem.

Kofeina jest metabolizowana w wątrobie. Jej czas $t_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 3 do 6 godzin.

Po wchłonięciu tiamina jest metabolizowana do pyrofosforanu tiaminy i stanowi kofaktor kokarboksylazy (podstawowego enzymu dla degradacji glukozy).

Eliminacja

Metamizol jest eliminowany przez nerki.

Kofeina i jej metabolity są eliminowane przez nerki.

Nadmiar tiaminy jest również wydzielany przez nerki.

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 Heinza.

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.

LD₅₀ kofeiny u myszy po podaniu doustnym wynosi 350 mg/kg masy ciała. Kofeina uszkadza chromosomy u zwierząt laboratoryjnych. W hodowli komórek wykazuje także działanie mutagenne. Przechodzi przez łożysko i u płodu osiąga te same stężenie co u matki. Doniesiono o spontanicznych aborcjach u kobiet, które przekroczyły dawkę 600 mg/dzień. U zwierząt doświadczalnych kofeina w dużych dawkach ma działanie teratogenne.

LD₅₀ dla tiaminy, po podaniu doustnym u szczurów wynosi 3,71 g/kg masy ciała, a u myszy 8,224 g/kg masy ciała. Nie ma danych świadczących o działaniu mutagennym, karcinogennym, lub toksycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia pszeniczna

Powidon K 25
Żelatyna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC (folia z polichlorku winylu)/AL (folia aluminiowa).

Wielkości opakowań: 20 tabletek (2 blistry po 10 tabletek).

Blistry z folii PVC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.

Elizówka, ul. Szafranowa 6

21-003 Ciecierzyn

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27270

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

08.08.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.2025