

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Domilgan, 500 mg/mL, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL (20 kropli) zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

Jedna kropla zawiera 25 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 mL (20 kropli) zawiera 1,5 mmol (34,5 mg) sodu oraz glukozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty, jasnożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Domilgan jest wskazany w:

- ostrym, silnym bólu po urazach lub operacjach,
- kolkach,
- bólu nowotworowym,
- innym ostrym silnym lub przewlekłym bólu, gdy inne środki lecznicze są przeciwwskazane,
- wysokiej gorączce, która nie reaguje na inne środki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja pacjenta na metamizol.

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

U dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat można podawać metamizol w pojedynczej dawce wynoszącej 8–16 mg na kg masy ciała. W przypadku gorączki u dzieci na ogół wystarcza dawka metamizolu wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała. Dorosłym i młodzieży w wieku powyżej 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.

Wyrażnego działania można spodziewać się w ciągu od 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	Wiek	Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobową	
kg	miesiące/lata	krople	mg	krople	mg
< 9	<12 miesięcy	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 lata	3-10	75-250	12-40	300-1 000
16-23	4-6 lat	5-15	125-375	20-60	500-1 500
24-30	7-9 lat	8-20	200-500	32-80	800-2 000
31-45	10-12 lat	10-30	250-750	40-120	1 000-3 000
46-53	13-14 lat	15-35	375-875	60-140	1 500-3 500
>53	≥15 lat	20-40	500-1 000	80-160	2 000-4 000

Ponieważ dawka 10 mg metamizolu na kilogram masy ciała jest zazwyczaj wystarczająca dla dzieci z gorączką, następujące pojedyncze dawki mogą być stosowane alternatywnie w zależności od masy ciała lub wieku:

Masa ciała		Pojedyncza dawka	
kg	Wiek	Kropki	Mg
< 9	< 12 miesięcy	1-3	25-75
9-15	1-3 lat	4-6	100-150
16-23	4-6 lat	6-9	150-225
24-30	7-9 lat	10-12	250-300
31-45	10-12 lat	13-18	325-450
46-53	13-14 lat	18-21	450-525

Czas stosowania

Czas stosowania jest uzależniony od rodzaju i nasilenia choroby.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci 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

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie kropli z niewielką porcją wody (około ½ szklanki).

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 lub inne pirazolony lub pirazolidyny. Dotyczy to również pacjentów, u których po zastosowaniu tych substancji wystąpiła np. agranulocytoza lub ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.4 i 4.8).
- Nadwrażliwość na którykolwiek z pozostałych składników wymienionych w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczyńworuchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktyczną (np. pokrzywką, nieżytem nosa, obrzękiem naczyńwornym) na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko wystąpienia hemolizy).
- Ostra porfiria wątrobowa (ryzyko wywołania ataków porfirii).
- 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).

Produkt Domilgan zawiera pochodną pirazonu – metamizol.

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

Pacjenci wykazujący reakcje anafilaktyczne na Domilgan są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na inne nieopiodowe środki przeciwbólowe.

Pacjenci wykazujący reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje o podłożu immunologicznym (np. agranulocytoza) na Domilgan są również szczególnie narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci wykazujący reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje o podłożu immunologicznym na inne pirazolony, pirazolidyny lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe są również szczególnie narażeni na wystąpienie podobnej reakcji na Domilgan.

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia objawów małopłytkowości, takich jak zwiększona skłonność do krwawień i wybroczyny na skórze i błonach śluzowych (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Domilgan i sprawdzić morfologię krwi (w tym morfologię z rozmazem). Przed przerwaniem leczenia nie należy czekać na wyniki badań laboratoryjnych.

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonywać pełne badanie krwi, do czasu 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. pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, zakażenia, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, błądź).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

Przy wyborze metody podawania należy pamiętać, że pozajelitowe podawanie kropli Domilgan wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych.

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu Domilgan jest znacznie podwyższone u pacjentów z:

- zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3),
- astmą oskrzelową, szczególnie przy jednoczesnym występowaniu zapalenia zatok przynosowych i polipów w nosie,
- przewlekłą pokrzywką,
- nietolerancją niektórych barwników (np. tartrazyna) lub konserwantów (np. benzoesany),
- 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).

Wstrząs anafilaktyczny może wystąpić głównie u wrażliwych pacjentów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Domilgan u pacjentów z astmą lub atopią.

Przed podaniem produktu leczniczego zawierającego metamizol należy zebrać szczegółowy wywiad, dlatego u osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia reakcji anafilaktycznych związanych z przyjmowaniem leków przeciwbólowych lub NLPZ lek należy podawać po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3). Jeśli zajdzie taka konieczność produkt leczniczy należy podawać w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej, z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku.

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, 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 skontaktowania się 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.

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).

Izolowane reakcje przebiegające ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego

Domilgan może powodować reakcje niedociśnienia tętniczego (patrz także punkt 4.8). Reakcje te mogą być zależne od dawki. Wystąpienie ich jest bardziej prawdopodobne w przypadku podania pozajelitowego niż w przypadku podania doustnego. Ryzyko takich reakcji zwiększa się także w przypadku:

- pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, zmniejszoną objętością płynów lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia (np. u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego lub urazem wielonarządowym);
- pacjentów z wysoką gorączką.

Dlatego w przypadku tych pacjentów należy rozważyć potrzebę podania produktu, a w razie zastosowania prowadzić ściśle monitorowanie. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji niedociśnienia, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

U pacjentów, u których absolutnie konieczne jest unikanie jakiegokolwiek zmniejszenia ciśnienia krwi, tj. u pacjentów z ciężką chorobą wieńcową lub u pacjentów ze znacznym zwężeniem naczyń zaopatrujących mózg, metamizol może być podawany wyłącznie przy ścisłym monitorowaniu parametrów krążenia.

U pacjentów cierpiących na zaburzenie czynności nerek lub wątroby Domilgan należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka i wdrożeniu odpowiednich środków ostrożności (patrz punkt 4.2).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten lek zawiera 34,52 mg sodu na 1 ml roztworu (20 kropli), co odpowiada około 1,7% maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 g zalecanego przez WHO dla osoby dorosłej. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku osób stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu (niskosodową/niskosolną).

Produkt leczniczy Domilgan zawiera niewielką ilość glukozy, która jest w składzie substancji pomocniczej aromatu truskawkowego. Pacjenci z rzadkim zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych metamizolem odnotowano nieprawidłowości w testach laboratoryjnych i diagnostycznych opartych na reakcji Trindera lub podobnych reakcjach (np. oznaczanie stężeń kreatyniny, triglicerydów, cholesterolu HDL lub stężenia kwasu moczowego w surowicy).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących

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

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

Jednoczesne stosowanie metamizolu i chloropromazyny może wywołać ciężką hipotermię.

Stosowanie metamizolu podczas leczenia metotreksatem może nasilać hemotoksyczność metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.

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.

W przypadku pochodnych pirazonu, do których należy metamizol, wiadomo, że może dochodzić do interakcji z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, kaptoprylem, litem i triamterenem oraz mogą zmieniać skuteczność leków obniżających ciśnienie tętnicze i moczopędnych. Brak jest informacji, czy metamizol również powoduje takie interakcje.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podczas leczenia metamizolem zgłaszano zaburzenia wyników laboratoryjnych testów diagnostycznych opartych na reakcji Trindera lub reakcjach podobnych do reakcji Trindera (np. oznaczanie stężenia kreatyniny, trójglicerydów, cholesterolu HDL lub kwasu moczowego w surowicy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metamizolu u kobiet w ciąży.

Na podstawie opublikowanych danych pochodzących od kobiet w ciąży otrzymujących metamizol w pierwszym trymestrze (n=568) nie zidentyfikowano żadnych dowodów świadczących o działaniu teratogennym lub embriotoksycznym. W wybranych przypadkach dopuszczalne może być podanie metamizolu w pojedynczych dawkach w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, gdy nie ma innej możliwości leczenia. Zasadniczo jednak nie zaleca się stosowania metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży wiąże się ze szkodliwym wpływem na płód (zaburzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), a zatem metamizol jest

przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W razie nieumyślnego podania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy skontrolować płyn owodniowy i przewod tętniczy w badaniu ultrasonograficznym i echokardiograficznym. Chociaż metamizol jest jedynie słabym inhibitorem syntezy prostaglandyn, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia powikłań okołoporodowych spowodowanych zmniejszeniem agregacji płytek krwi u płodu i matki.

Metamizol przechodzi przez barierę łożyskową. W badaniach na zwierzętach metamizol wykazywał toksyczność reprodukcyjną, ale nie wykazywał działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produkty rozkładu metamizolu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w znaczących ilościach i nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Z tego względu należy w szczególności unikać wielokrotnego stosowania metamizolu w okresie karmienia piersią.

W przypadku jednorazowego podania metamizolu należy zalecić matkom zbieranie i wylewanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i 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 sklasyfikowane według układów i narządów zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, w tym przypadki zakończone zgonem, małopłytkowość.

Częstość nieznana: anemia aplastyczna, pancytopenia, w tym przypadki zakończone zgonem.

Te reakcje mogą wystąpić także pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

Agranulocytoza nie zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia, a nawet krótko po zakończeniu leczenia. Do typowych objawów agranulocytozy należą gorączka, dreszcze, bóle gardła, trudności w połykaniu oraz stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, nosa, gardła oraz okolicy narządów płciowych i odbytu. 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 (hematopoeza) jest znacznie przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub zanikają całkowicie. Zwykle, lecz nie zawsze, występują prawidłowe wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi (patrz punkt 4.4).

Natychmiastowe przerwanie stosowania produktu ma kluczowe znaczenie dla wyleczenia. Dlatego jeśli nastąpi nieoczekiwane pogorszenie stanu ogólnego, gorączka nie ustępuje lub nawraca, lub

występują bolesne zmiany w błonach śluzowych, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła, należy natychmiast przerwać leczenie, zanim jeszcze otrzyma się wyniki badań laboratoryjnych.

Typowe oznaki małopłytkowości obejmują zwiększoną skłonność do krwawień oraz wybroczyny na skórze i błonach śluzowych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonywać badania krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne*.

Bardzo rzadko: zespół astmy analgetycznej.

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

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny*.

* Reakcje te występują w szczególności po podaniu pozajelitowym. Mogą być ciężkie i zagrażać życiu. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu bez powikłań.

Takie reakcje mogą wystąpić podczas wstrzykiwania lub bezpośrednio po podaniu, ale także kilka godzin później. Występują one jednak głównie w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszności i - rzadziej - zaburzeń żołądka i jelit. Takie lżej przebiegające odczyny mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (także w obrębie krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem. Z tego względu w przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Domilgan.

Zaburzenia serca

Nieznana: zespół Kounisa.

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: odnotowano przypadki krwawienia żołądkowo-jelitowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka polekowa.

Rzadko: wysypka skórna (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, TEN). W takim przypadku konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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

W związku z leczeniem metamizolem zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: może wystąpić nagłe pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz lub ostra niewydolność nerek. Może wystąpić również śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano czerwone zabarwienie moczu wynikające z obecności nieszkodliwego, metabolitu metamizolu (kwasu rubazonowego).

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

W przypadku ostrego przedawkowania zaobserwowano nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia czynności nerek i (lub) ostrą niewydolność nerek (np. śródmiąższowe zapalenie nerek) oraz, rzadziej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączkę, drgawki), a także spadek ciśnienia krwi, aż do wstrząsu i tachykardii. Po przyjęciu bardzo dużych dawek wydalanie kwasu rubazonowego może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znana specyficzna odtrutka na metamizol.

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli przyjęcie metamizolu sodu nastąpiło niedawno, mogą zostać zastosowane środki mające na celu zmniejszenie wchłaniania do organizmu za pomocą podstawowych środków detoksykacyjnych (np. płukanie żołądka) lub środków zmniejszających wchłanianie (np. podanie węgla aktywnego). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) można wyeliminować drogą 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.

Środki natychmiastowe w przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości (wstrząs)

Przy pierwszych objawach (np. reakcje skórne, takie jak pokrzywka i zaczerwienienie, niepokój, ból głowy, pocenie się, nudności) należy przerwać wstrzyknięcie. Pozostawić wenflon w żyłę lub utworzyć dostęp żylny. Oprócz zwykłych środków ratunkowych, takich jak utrzymywanie głowy i górnej części ciała w niskiej pozycji, utrzymywanie drożności dróg oddechowych i podawanie tlenu, może być konieczne podanie sympatykomimetyków, wlewów lub glikokortykoidów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony, kod ATC: N02BB02

Mechanizm działania

Aktywność analgetyczna metamizolu wynika z jego hamującego działania na syntezę prostaglandyny w mózgu, poprzez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy prostaglandynowej. Hamowanie syntezy prostaglandyny w OUN prowadzi do działania przeciwgorączkowego metamizolu. Działanie przeciwzapalne, podobnie jak niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), wynika z hamowania przemiany kwasu arachidonowego na etapie cyklooksygenazy i zapobieganiu tym samym powstawania endonadtlenków kwasu arachidonowego, a w konsekwencji prostaglandyny i tromboksanów.

Właściwości farmakodynamiczne

Metamizol będący substancją czynną preparatu wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do czynnego farmakologicznie metabolitu 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), którego biodostępność wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Jednoczesne przyjmowanie posiłków nie ma istotnego wpływu na kinetykę metamizolu.

Główny metabolit metamizolu, MAA, jest dalej metabolizowany w wątrobie poprzez utlenianie i demetylację, a następnie acetylację. Skuteczność kliniczna opiera się głównie na MAA, w pewnym stopniu także na metabolicie 4-aminoantypirynie (AA). Wartości AUC dla AA stanowią około 25% wartości AUC dla MAA. Metabolity 4-N-acetyloaminoantypiryny (AAA) i 4-N-formyloaminoantypiryny (FAA) są najwyraźniej nieaktywne farmakologicznie.

Należy zauważyć, że wszystkie metabolity mają farmakokinetykę nieliniową. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane. Kumulacja metabolitów ma niewielkie znaczenie w leczeniu krótkoterminowym.

Metamizol przenika przez łożysko. Metabolity metamizolu są wydzielane do mleka matki.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 58% dla MAA, 48% dla AA, 18% dla FAA i 14% dla AAA.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania metamizolu w osoczu wynosi około 14 minut. Po podaniu dożylnym około 96% dawki znakowanej radioaktywnie jest wydalone z moczem, a około 6% z kałem. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej można było zidentyfikować 85% metabolitów wydalanych z moczem. Spośród nich $3 \pm 1\%$ stanowiły MAA, $6 \pm 3\%$ AA, $26 \pm 8\%$ AAA i $23 \pm 4\%$ FAA. Klirens nerkowy po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 g metamizolu wynosił 5 ± 2 ml/min dla MAA, 38 ± 13 ml/min dla AA, 61 ± 8 ml/min dla AAA i 49 ± 5 ml/min dla FAA. Odpowiednie okresy półtrwania w osoczu wynosiły $2,7 \pm 0,5$ 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.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku AUC wzrasta 2-3-krotnie. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej okres półtrwania MAA i FAA zwiększył się około 3-krotnie u pacjentów z marskością

wątroby, podczas gdy okres półtrwania AA i AAA nie zwiększył się w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek.

Dzieci i młodzież

Dzieci wykazują szybszą eliminację metabolitów niż dorośli.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). Dlatego u tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek.

Biodostępność

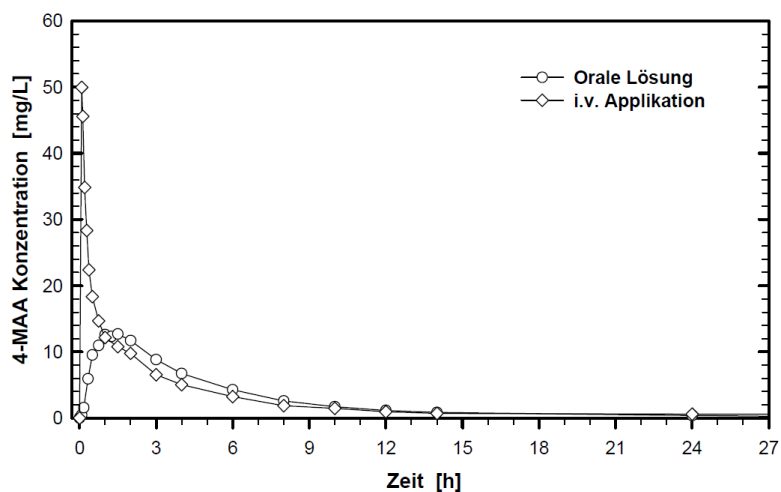
Badanie biodostępności kropli przeprowadzone w 1987 r. na 12 badanych wykazało dla 4-MAA w porównaniu z preparatem referencyjnym (podanie dożylne w ciągu 2 minut):

	Krople (1 g)	Aplikacja dożylna (1 g)
Maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) [mg/L]	$14,3 \pm 2,89$	$56,5 \pm 12,2$
Moment wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu ($t_{\max}$) [h]	$1,15 \pm 0,45$	Koniec wstrzykiwania
Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) [mg x h/L]	$69,1 \pm 19,6$	$71,2 \pm 13,7$

(wartości podane jako średnia i odchylenie standardowe)

Bezwzględna biodostępność roztworu doustnego, mierzona na podstawie AUC dla stężeń 4-MAA w osoczu, wynosi 81%.

Średnie poziomy w osoczu w porównaniu z preparatem referencyjnym na wykresie stężenie-czas:



Orale Lösung – roztwór doustny

i.v. Applikation – podanie dożylne

4-MAA/Konzentration [mg/L] - stężenie 4-MAA [mg/L]

Zeit [h] – czas [h]

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne są badania na temat toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzane na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały przez 6 miesięcy 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.

Dla metamizolu dostępne są badania mutagenności 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 zwiększone występowanie gruczolaków komórek wątroby.

Badania nad embriotoksycznością na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego.

Śmierć zarodków zaobserwowano u królików już przy dawce dobowej 100 mg na kg masy ciała, która nie jest śmiertelna dla matki. U szczurów obserwowano śmierć zarodków po podaniu dawek z zakresu toksycznego 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 matek i młodych.

Badania nad płodnością wykazały nieznacznie obniżoną częstość zachodzenia w ciążę w pokoleniu rodziców przy dawce dobowej powyżej 250 mg na kg masy ciała. Płodność pokolenia F1 nie została upośledzona.

Metabolity metamizolu przenikają do mleka matki. Nie poznano ich wpływu na niemowlę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian

Sodu cyklaminian

Sacharyna sodowa

Kwas cytrynowy

Aromat truskawkowy:

Substancje aromatyzujące (cis-3-heksenol, furaneol, maltol, metylu cynamonian, etylo-2-metylomaślan, etylu kapronian, kwas 2-metylomasłowy, etylu maślan, trans-2-heksenol, gamma-dekalakton)

Naturalne substancje aromatyzujące (Kwas kapronowy Nat)

Nośnik (syrop glukozowy odwodniony, kukurydziany, guma arabska, dwutlenek krzemu)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką HDPE, z kroplomierzem LDPE, w tekturowym pudełku.

20 mL (400 kropli)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

Solinea Sp. z o.o.

Elizówka, ul. Szafranowa 6

21-003 Ciecierzyn

Tel. + 48 81 463-48-82

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28912

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO