

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyralgin, 500 mg/ml, krople doustne, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml (20 kropli) zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

1 kropla zawiera 25 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml (20 kropli) zawiera 1,45 mmol (33,41 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty, żółty roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Pyralgin jest wskazany u dorosłych i dzieci w:

- ostrym silnym bólu po urazach lub operacjach;
- kolkach;
- bólu nowotworowym;
- innym ostrym lub przewlekłym silnym bólu, gdy zastosowanie innych środków leczniczych jest 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 na Pyralgin. 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 od 15 lat (>53 kg) można podać maksymalnie 1000 mg w dawce pojedynczej. W zależności od maksymalnej dawki dobowej pojedynczą dawkę można przyjmować nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin.

Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 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	300–1000
16–23	4–6 lat	5–15	125–375	20–60	500–1500
24–30	7–9 lat	8–20	200–500	32–80	800–2000
31–45	10–12 lat	10–30	250–750	40–120	1000–3000
46–53	13–14 lat	15–35	375–875	60–140	1500–3500
>53	≥15 lat	20–40	500–1000	80–160	2000–4000

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

W leczeniu bólu u dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat można podawać metamizol w dawce pojedynczej wynoszącej od 8 do 16 mg na kilogram masy ciała (patrz tabela powyżej).

W przypadku gorączki u dzieci zwykle wystarcza dawka produktu leczniczego Pyralgin wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała (patrz tabela poniżej):

Masa ciała	Wiek		Pojedyncza dawka	
kg	miesiące/lata		krople	mg
<9	<12 miesięcy		1–3	25–75
9–15	1–3 lata		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.

W razie konieczności długotrwałego leczenia metamizolem, należy przeprowadzać regularnie kontrolne badania krwi, w tym morfologii z rozmazem.

#### 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 produktów metabolizmu metamizolu z organizmu.

#### *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 wodą (około połową szklanki wody).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazonu i pirazolidyny (dotyczy to także pacjentów, u których po zastosowaniu którejkolwiek z tych substancji wystąpiła agranulocytoza) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioworuchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktoidalną (np. pokrzywką, nieżytem

- nosa, obrzękiem naczynioruchowym) na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) lub hematopoezy.
  - Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko wystąpienia hemolizy).
  - Ostra porfiria wątrobowa (ryzyko wywołania ataków porfirii).
  - Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Pyralgin zawiera pochodną pirazonu - metamizol.

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

Pacjenci, u których po zastosowaniu produktu Pyralgin wystąpiły reakcje anafilaktoidalne są szczególnie narażeni na wystąpienie podobnej reakcji przy stosowaniu innych nienarkotycznych środków przeciwbólowych.

Pacjenci, u których po zastosowaniu produktu Pyralgin wystąpiły reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje o podłożu immunologicznym (np. agranulocytoza) są również szczególnie narażeni na wystąpienie podobnej reakcji przy stosowaniu innych pirazonów i pirazolidyn.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub inna reakcja o podłożu immunologicznym na inne pirazon, pirazolidyny lub inne nienarkotyczne środki przeciwbólowe, są również narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia takiej samej reakcji na metamizol.

##### Agranulocytoza

Gdy wystąpią objawy neutropenii ( $< 1500$  neutrofili/ $\text{mm}^3$ ), należy natychmiast przerwać leczenie i monitorować parametry morfologiczne krwi, aż sytuacja się unormuje.

Należy poinformować pacjentów o tym, aby w natychmiast przerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem w razie wystąpienia następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: nieoczekiwane pogorszenie stanu zdrowia (takie jak gorączka, dreszcze, ból gardła, trudności w połknięciu), utrzymująca się lub nawracająca gorączka i bolesne zmiany błon śluzowych, szczególnie w jamie ustnej, nosie i gardle oraz w okolicy narządów płciowych i odbytu. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Pyralgin i wykonać badanie morfologii krwi (w tym rozmazu). Nie należy odkładać przerwania leczenia do momentu uzyskania wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8).

##### Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia objawów trombocytopenii, takich jak zwiększona skłonność do krwawień oraz wybroczyny na skórze i błonach śluzowych (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać stosowanie leku Pyralgin i wykonać badanie morfologii krwi (w tym rozmazu). Nie należy odkładać przerwania leczenia do momentu uzyskania wyników badań laboratoryjnych.

##### Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonywać pełne badanie morfologii 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, krwaki, krwawienia, bladość).

##### Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu Pyralgin 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).

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

Przed podaniem pacjentowi produktu Pyralgin należy przeprowadzić dokładny wywiad. Pacjentom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych wolno podawać produkt Pyralgin tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3). 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 leczenie metamizolem należy natychmiast odstawić i nie wolno go już nigdy ponownie wprowadzać (patrz punkt 4.3).

#### Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem notowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, przebiegającego głównie z uszkodzeniem komórek wątrobowych i pojawiającego się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, w tym z żółtaczką, często w kontekście reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, 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.

#### Izolowane reakcje przebiegające ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego

Pyralgin 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 u:

- 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 ścisły nadzór. 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 Pyralgin należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka i wdrożeniu odpowiednich środków ostrożności (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy zawiera 1,67 mg sodu na kroplę, co odpowiada 0,084% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### **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, 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.

Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny 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 metody badań

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).

#### **4.6 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 wylęwanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W zalecanym zakresie dawkowania produkt leczniczy Pyralgin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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  $< 1/10$ )

Niezbędnie 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.

*Rzadko*: agranulocytoza, w tym przypadki zakończone zgonem, małopłytkowość.

*Nieznana*: anemia aplastyczna, pancytopenia, w tym przypadki zakończone zgonem.

Te reakcje mogą wystąpić także pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu 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 i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia.

Do typowych objawów agranulocytozy należą wysoka 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 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).

Rekonwalescencja wymaga natychmiastowego przerwania stosowania produktu. Dlatego jeśli występują objawy agranulocytozy, gorączka nie ustępuje lub nawraca, lub występują bolesne zmiany w błonie śluzowej, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła, należy natychmiast przerwać leczenie, zanim jeszcze otrzymana się wyniki badań laboratoryjnych.

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.

*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.

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 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.

Z tego względu w przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Pyralgin.

#### 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

*Nieznana*: odnotowano przypadki krwawienia żołądkowo-jelitowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często*: wysypka polekowa.

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

*Bardzo rzadko*: 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).

*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

Odnotowano 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.

Krótko po przyjęciu metamizolu można próbować ograniczyć wchłanianie leku za pomocą podstawowych środków detoksykacyjnych (np. płukanie żołądka) lub środków zmniejszających absorpcję (np. podanie węgla aktywnego).

Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) można wyeliminować poprzez hemodializę, hemofiltrację, hemoperfuzję lub filtrację osocza.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Wyniki badań wskazują, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy, jak i obwodowy mechanizm działania.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

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.

### Metabolizm

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.

### Dystrybucja

Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest dotychczas poznane. Podczas krótkotrwałego leczenia kumulacja metabolitów ma niewielkie znaczenie.

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

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

### Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki zidentyfikowano 85% wydalonych z moczem metabolitów, z czego  $3\pm1\%$  stanowiła MAA,  $6\pm3\%$  AA,  $26\pm8\%$  AAA i  $23\pm4\%$  FAA. Klirens nerkowy po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu wynosił dla MAA  $5\pm2$ , dla AA  $38\pm13$ , dla AAA  $61\pm8$  i dla FAA  $49\pm5$  ml/min. Okres półtrwania w osoczu wynosił odpowiednio  $2,7\pm0,5$  godziny dla MAA,  $3,7\pm1,3$  godziny dla AA,  $9,5\pm1,5$  godziny dla AAA i  $11,2\pm1,5$  godziny dla FAA.

### Pacjenci w podeszłym wieku

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.

### Zaburzenia czynności nerek

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.

### Biodostępność

Przeprowadzone w 1987 roku badanie biodostępności kropli podawanych 12 osobom wykazało w porównaniu do produktu referencyjnego (podanie dożylnie w ciągu 2 minut) dla 4-MAA:

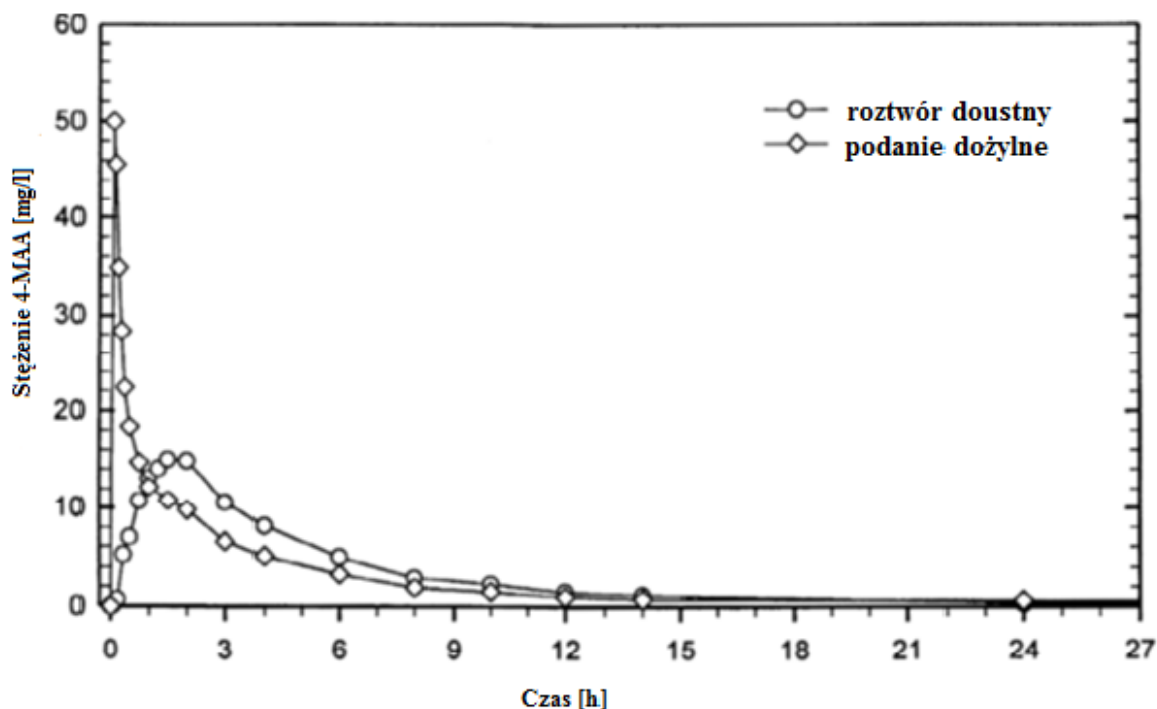
	Krople (1 g)	Podanie dożylnie (1 g)
Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{\max}$ ) [mg/l]	$14,3 \pm 2,89$	$56,5 \pm 12,2$
Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $t_{\max}$ ) [h]	$1,15 \pm 0,45$	Koniec wstrzyknięcia
Powierzchnia pod krzywą stężenie/czas (AUC) [mg h/l]	$69,1 \pm 19,6$	$71,2 \pm 13,7$

(Wartości podane jako średnie i odchylenia standardowe)

Całkowita dostępność biologiczna roztworu doustnego, mierzona jako AUC dla stężenia 4-MAA w osoczu wynosi 81%.

Patrz rysunek.

Średnie zmiany stężenia w osoczu w porównaniu do produktu referencyjnego na wykresie przedstawiającym zależność stężenia od czasu:



### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Disodu fosforan

Sukraloza

Sacharyna sodowa

Aromat malinowy (naturalne substancje poprawiające smak i zapach, substancje poprawiające smak i zapach, preparaty poprawiające smak i zapach; 1,2-glikol propylenowy (E 1520), trioctan glicerylu (E 1518), maltol)

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego typu III, z kroplomierzem z LDPE, z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z HDPE/PP, w tekturowym pudełku.

10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19

83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25543

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.09.2019 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2023 r.

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

05.04.2024 r.