

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axonalgin, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 71,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego, obustronnie wypukłe, podłużne, o długości około 21 mm i szerokości 9 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Axonalgin jest wskazany do stosowania u młodzieży w wieku 15 lat i powyżej oraz pacjentów dorosłych w:

- ostrym i ciężkim bólu po urazach lub po operacjach
- kolkach
- bólu nowotworowym
- innym ostrym lub przewlekłym i ciężkim bólu, gdy zastosowanie innych środków jest przeciwwskazane
- wysokiej gorączce, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkę ustala się w zależności od natężenia bólu lub gorączki oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta na produkt leczniczy Axonalgin. Istotne jest, aby zastosować najmniejszą dawkę skuteczną w łagodzeniu bólu i (lub) gorączki.

##### *Dorośli*

Dorośli i młodzież w wieku 15 lat lub powyżej (>53kg) można podawać maksymalnie do 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej, przyjmowanej do 4 razy na dobę, w odstępach co 6–8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

Wyraźnego działania produktu leczniczego należy się spodziewać 30-60 minut po podaniu doustnym.

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące zalecanych pojedynczych dawek i maksymalnych dawek dobowych, w zależności od masy ciała lub wieku:

		Dawka pojedyncza		Maksymalna dawka dobową	
Masa ciała (kg)	Wiek (lata)	tabletki	mg	tabletki	mg
>53	≥15 lat	pół tabletki 1000 mg do jednej tabletki 1000 mg	500-1000	4 tabletki (po 1000 mg)	4000

#### Czas stosowania

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju i nasilenia objawów. W przypadku długotrwałego leczenia metamizolem, wymagane są regularne wykonywanie badania morfologii krwi, w tym morfologii krwi z rozmazem.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni i pacjenci z obniżonym klirensiem kreatyniny*

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów z obniżoną wartością klirensu kreatyniny należy zmniejszyć dawkę, ponieważ eliminacja produktów metabolizmu metamizolu może być wydłużona.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek*

Należy unikać dużych dawek podawanych wielokrotnie, ponieważ czynność nerek lub wątroby jest zaburzona, z uwagi na zmniejszoną szybkość eliminacji. Krótkotrwałe stosowanie leku nie wymaga zmniejszenia dawki.

Dotychczas, brak jest wystarczającego doświadczenia w długotrwałym stosowaniu metamizolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Axonalgin u pacjentów w wieku poniżej 15 lat, z uwagi na zawartość stałej ilości 1000 mg metamizolu w jednej tabletkce. Dostępne są inne postacie i (lub) moce produktów leczniczych zawierające metamizol, których dawkę można odpowiednio dostosować u mniejszych dzieci.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy rozgryzać. Tabletki należy przyjmować popijając dostateczną ilością płynu (np. szklanką wody).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne pirazolonu i pirazolidyny. Dotyczy to również pacjentów, u których po zastosowaniu któregoś z tych leków wystąpiła agranulocytoza lub ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.4 i 4.8).
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką, obrzękiem naczynioworuchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktyczną na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) oraz choroby układu krwionośnego.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (zagrożenie hemolizą).
- Ostra przerywana porfiria wątrobową (ryzyko wywołania napadu porfirii).

- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

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

Produkt leczniczy Axonalgin zawiera pochodną pirazolonu, metamizol i jego stosowanie wiąże się z rzadkim, ale zagrażającym życiu ryzykiem wystąpienia wstrząsu i agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktoidalna na metamizol są szczególnie narażeni na wystąpienie podobnych reakcji również po zastosowaniu innych nieopiodowych leków przeciwbólowych.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub inna immunologicznie zależna reakcja (np. agranulocytoza) na metamizol, są również szczególnie narażeni na wystąpienie podobnych reakcji na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub inna immunologicznie zależna reakcja na inne pirazolony, pirazolidyny lub inne nienarkotyczne leki przeciwbólowe, są również narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia takiej samej reakcji na metamizol.

##### Agranulocytoza

Gdy tylko wystąpią objawy neutropenii ( $<1500$  neutrofili/mm<sup>3</sup>), leczenie musi zostać natychmiast przerwane i należy kontrolować morfologię krwi, aż do czasu unormowania się wyników badań.

Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zaprzestali stosowania tego produktu leczniczego i zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: nieoczekiwane pogorszenie stanu ogólnego (takie jak: gorączka, dreszcze, ból gardła, trudności w połykaniu), utrzymująca się lub nawracająca gorączka i bolesne zmiany na błonach śluzowych, szczególnie w jamie ustnej, nosie i gardle oraz w okolicy narządów płciowych i odbytu. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Axonalgin i wykonać badanie morfologii krwi (w tym rozmaz krwi). Nie należy odkładać przerwania leczenia do momentu uzyskania wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8).

##### Trombocytopenia

Jeśli wystąpią objawy trombocytopenii, takie jak zwiększona skłonność do krwawień oraz wybroczyny na skórze i błonach śluzowych (patrz punkt 4.8), stosowanie produktu leczniczego Axonalgin musi zostać natychmiast przerwane i należy wykonać badanie morfologii krwi (w tym rozmazu). Nie wolno zwlekać z przerwaniem leczenia do czasu uzyskania wyników badań laboratoryjnych.

##### Pancytopenia

Jeśli wystąpią objawy pancytopenii, leczenie musi zostać natychmiast przerwane i należy kontrolować morfologię, aż do czasu unormowania się wyników badań (patrz punkt 4.8). Należy poinformować wszystkich pacjentów, aby zgłosili się niezwłocznie do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na dyskrację krwi (np. pogorszenie stanu ogólnego, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, błądź).

##### Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

Ryzyko wystąpienia potencjalnie ciężkich reakcji anafilaktoidalnych na metamizol wyraźnie wzrasta u pacjentów z:

- zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką i (lub) obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3)
- astmą oskrzelową, szczególnie u pacjentów z współistniejącym zapaleniem zatok przynosowych i polipami nosa
- przewlekłą pokrzywką
- nietolerancją barwników (np. tartrazyna) lub konserwantów (np. benzoesany)

- nietolerancją alkoholu. U takich pacjentów nawet minimalne ilości napojów alkoholowych wywołują objawy takie jak: kichanie, łzawienie oczu i silne zaczerwienienie twarzy. Taka nietolerancja alkoholu może wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę analgetyczną (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z uczuleniem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Podczas stosowania metamizolu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z astmą lub atopią.

Przed podaniem produktu leczniczego Axonalgin należy przeprowadzić odpowiedni wywiad lekarski. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem reakcji rzekomoanafilaktycznych produkt leczniczy Axonalgin należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu potencjalnego ryzyka w stosunku do oczekiwanych korzyści (patrz także punkt 4.3). Jeżeli w takich przypadkach stosowany jest produkt leczniczy Axonalgin, pacjent powinien być ściśle monitorowany pod względem medycznym i mieć dostęp do pomocy doraźnej.

#### Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania metamizolu zgłaszano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs) w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować czy nie występują u nich reakcje skórne.

Jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić metamizol i nie wolno go ponownie podawać w żadnym momencie (patrz punkt 4.3).

#### Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem zgłaszano 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, z żółtaczką lub bez, często w kontekście innych reakcji nadwrażliwości na produkty lecznicze (np. wysypka skórna, dyskracje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z towarzyszącymi cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Większość pacjentów wyzdrowiała po zaprzestaniu leczenia metamizolem, niemniej jednak w pojedynczych przypadkach zgłaszano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością jej przeszczepienia.

Mechanizm powodujący uszkodzenie 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.

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

#### Izolowane reakcje przebiegające ze spadkiem ciśnienia tętniczego

Metamizol może wywoływać reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te mogą zależeć od dawki. Jest to bardziej prawdopodobne w przypadku podawania metamizolu pozajelitowo niż dojelitowo. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest również zwiększone w przypadku:

- pacjentów z istniejącym wcześniej niedociśnieniem, hipowolemią lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia (np. u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego lub urazem mnogim)
- pacjentów z wysoką gorączką.

Dlatego u tych pacjentów należy dokładnie rozważyć konieczność stosowania produktu, a w razie jego 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.

#### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, metamizol należy stosować wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka i tylko w przypadku podjęcia odpowiednich środków ostrożności (patrz punkt 4.2).

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podczas leczenia metamizolem, zgłaszano wpływ na wyniki badań laboratoryjnych opartych na reakcji Trindera lub reakcjach podobnych do reakcji Trindera (takich jak: oznaczenie poziomu kreatyniny, trójglicerydów, cholesterolu frakcji HDL lub kwasu moczowego w surowicy krwi).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 71,3 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 3,56% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej sodu u osób dorosłych, która wynosi 2 g.

### **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, efawirenzu, 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.

Jednoczesne stosowanie metamizolu i metotreksatu może nasilać hemotoksyczność metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.

Metamizol może zmniejszać działanie przeciwplatek małych dawek kwasu acetylosalicylowego podczas jednoczesnego stosowania. Dlatego też metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu kardioprotekcji.

Wiadomo, że pochodne pirazonu mogą wchodzić w interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, kaptoprylem, litem, metotreksatem i triamterenem oraz wpływają na skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych i moczopędnych. Nie ustalono, w jakim stopniu metamizol powoduje takie interakcje.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania metamizolu u kobiet w ciąży.

Na podstawie opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie metamizolu w pierwszym trymestrze (n=568), nie zidentyfikowano dowodów na występowanie działania teratogenne lub toksyczne na zarodek. W wybranych przypadkach, pojedyncze dawki metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze mogą być dopuszczalne, w razie braku innych opcji leczenia. Jednak, z zasady, stosowanie metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie jest wskazane. Stosowanie metamizolu w trzecim trymestrze powiązane jest z ryzykiem toksycznego działania na płód (zaburzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego) i dlatego stosowanie metamizolu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W razie niezamierzonego przyjęcia metamizolu w trzecim trymestrze

cięży, należy kontrolować wody płodowe i przewod tętniczy w badaniach ultrasonograficznych i echokardiograficznych.

Chociaż metamizol jest jedynie słabym inhibitorem syntezy prostaglandyn, nie można wykluczyć możliwości powikłań okołoporodowych wynikających ze zmniejszenia agregacji płytek krwi u matki i dziecka.

Metamizol przenika przez barierę łożyska.

Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne metamizolu na rozrodczość, ale nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Metabolity metamizolu przenikają do mleka matki w znacznych ilościach i nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią niemowlęcia. W związku z tym, pacjentka musi unikać zwłaszcza wielokrotnego stosowania metamizolu w okresie laktacji. W razie jednorazowego przyjęcia metamizolu, zaleca się matkom odciążenie i wyrzucenie pokarmu przez 48 godzin od przyjęcia leku.

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

W zalecany zakres dawkowania metamizol nie wpływa na koncentrację i zdolność reagowania. Ze względów ostrożności należy jednak, przynajmniej w razie stosowania większych dawek, uwzględnić możliwość zaburzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługi maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem. Dotyczy to szczególnie stosowania w połączeniu z alkoholem.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określono wg następujących kategorii:

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  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )

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

Główne działania niepożądane metamizolu wynikają z reakcji nadwrażliwości. Najbardziej istotnymi są wstrząs i agranulocytoza. Reakcje te występują rzadko lub bardzo rzadko, ale zagrażają życiu i mogą również wystąpić u pacjentów, którzy stosowali wcześniej metamizol bez żadnych powikłań.

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 krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* leukopenia.

*Bardzo rzadko:* agranulocytoza w tym przypadki śmiertelne lub trombocytopenia.

*Częstość nieznana:* niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, w tym przypadki śmiertelne.

Reakcje te mogą także wystąpić nawet wtedy, gdy wcześniejsze podanie metamizolu przebiegało bez powikłań.

Istnieją pewne dowody potwierdzające, że ryzyko agranulocytozy zwiększa się, jeśli metamizol jest podawany przez okres dłuższy niż jeden tydzień. Reakcja ta nie zależy od wielkości dawki i może wystąpić w dowolnej chwili w trakcie leczenia. Charakteryzuje się wysoką gorączką, dreszczami, bólem gardła, trudnościami w połykaniu, a także stanami zapalnymi w okolicy ust, nosa, gardła oraz okolicy narządów płciowych lub odbytu. U pacjentów otrzymujących antybiotyki objawy te mogą być jednak minimalne.

Obrzęk węzłów chłonnych lub śledziony jest niewielki lub nie występuje wcale. Szybkość opadania erytrocytów (ang. erythrocyte sedimentation rate, ESR) jest znacznie przyspieszona, granulocyty są znacznie zmniejszone lub całkiem nieobecne. Na ogół, chociaż nie zawsze, wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi są prawidłowe (patrz punkt 4.4).

Natychmiastowe przerwanie stosowania ma kluczowe znaczenie dla wyzdrowienia. Dlatego stanowczo zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania metamizolu, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjno-diagnostycznych, w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia stanu ogólnego, utrzymywania się lub ponownego pojawienia się gorączki, lub pojawienia się bolesnych zmian na błonach śluzowych (głównie w okolicy jamy ustnej, nosa i gardła).

Typowe objawy trombocytopenii obejmują zwiększoną skłonność do krwawień i (lub) wybroczyn na skórze i błonach śluzowych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii, należy natychmiast przerwać leczenie i kontrolować pełną morfologię krwi, aż do momentu unormowania się wyników badań (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne\*.

*Bardzo rzadko:* zespół astmy analgetycznej.

U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej, reakcje nietolerancji zazwyczaj przybierają postać napadów astmy.

*Częstość nieznana:* wstrząs anafilaktyczny\*

\* Te reakcje mogą wystąpić głównie podczas pozajelitowego podawania metamizolu i mogą mieć ciężkie lub zagrażające życiu nasilenie, a w pewnych przypadkach nawet śmiertelne skutki. Reakcje te mogą wystąpić, nawet jeśli wcześniej metamizol był tolerowany bez powikłań.

Takie reakcje na produkty lecznicze mogą wystąpić podczas wstrzyknięcia, natychmiast po podaniu lub mogą również rozwinąć się kilka godzin później; jednakże w większości przypadków występują one w ciągu pierwszej godziny po podaniu.

Łagodniejsze reakcje zwykle występują w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (np.: świąd, uczucie pieczenia, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszności, oraz rzadziej, zaburzeń żołądka i jelit (np. nudności, niestrawność, wymioty). Takie łagodne reakcje mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (w tym obrzękiem krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy również poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem krążeniowym. U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej, reakcje nietolerancji zazwyczaj przybierają postać napadów astmy.

Przy pierwszych oznakach wstrząsu, takich jak zimny pot, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, błądź skóry, uczucie dyskomfortu wokół serca, należy podjąć niezbędne środki stosowane w stanach zagrożenia. Dlatego też w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, leczenie metamizolem musi zostać przerwane.

#### Zaburzenia serca

*Częstość nieznana:* zespół Kounisa.

#### Zaburzenia naczyniowe

*Niezbyt często:* reakcje hipotensyjne występujące podczas lub po podaniu, które mogą być uwarunkowane farmakologicznie i nie towarzyszą im objawy reakcji anafilaktoidalnych lub anafilaktycznych. Takie reakcje mogą prowadzić do ciężkiego spadku ciśnienia krwi.

W zależności od wielkości dawki, do ciężkiego spadku ciśnienia krwi może również dojść w razie gorączki wysokiej, bez dodatkowych objawów nadwrażliwości.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

*Częstość nieznana:* krwawienie z przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* stwierdzona wysypka polekowa.

*Rzadko:* wysypka (osutka plamisto-grudkowa).

*Bardzo rzadko:* zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN).

*Częstość nieznana:* reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, zespół DRESS).

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Bardzo rzadko:* ostre pogorszenie czynności nerek, które bardzo rzadko może się rozwinąć w białkomocz, skąpomocz lub bezmocz lub ostrą niewydolność nerek, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano czerwone zabarwienie moczu. Można to przypisać nieszkodliwemu metabolitowi metamizolu, kwasowi rubazonowemu, który występuje w niskim stężeniu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

W związku z ostrym przedawkowaniem obserwowano nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenie czynności nerek i (lub) ostrą niewydolność nerek (np. w postaci śródmiąższowego zapalenia nerek) oraz, rzadziej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) i spadek ciśnienia krwi, który może przejść we wstrząs i częstoskurcz.

Po podaniu bardzo dużych dawek, wydalanie kwasu rubazonowego może powodować czerwone zabarwienie moczu.

#### Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka na metamizol. Jeśli przyjęcie metamizolu nastąpiło niedawno, można podjąć próbę zmniejszenia wchłaniania do organizmu poprzez pierwotną detoksykację (np. płukanie żołądka) lub środki zmniejszające wchłanianie (np. węgiel aktywny).

Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) można wyeliminować drogą hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

Leczenie zatrucia i zapobieganie ciężkim powikłaniom może wymagać ogólnej i specjalistycznej opieki medycznej na oddziale intensywnej terapii oraz leczenia.



Natychmiastowe postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości (wstrząsu).

Leczenie metamizolem należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów nadwrażliwości (np. reakcji skórnych, takich jak: pokrzywka i uderzenia gorąca, niepokój, ból głowy, napady pocenia, nudności). Należy założyć dostęp żylny. Oprócz typowych środków doraźnych, takich jak pozycja Trendelenburga, utrzymanie drożności dróg oddechowych i podanie tlenu, może okazać się konieczne podanie sympatykomimetyków, leków zwiększających objętość krwi lub glikokortykosteroidów.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony.

Kod ATC: N02BB02

Metamizol jest pochodną pirazonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Niektóre wyniki badań wskazują na to, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) mogą mieć zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy mechanizm działania.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie i metabolizm

Po podaniu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do farmakologicznie aktywnego metabolitu 4-metyloaminoantypiryny (MAA). Biodostępność MAA wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Równoczesne przyjęcie pokarmu nie ma istotnego wpływu na kinetykę metamizolu.

Główny metabolit metamizolu (MAA) jest dalej metabolizowany w wątrobie poprzez utlenianie i demetylację, a następnie acetylację.

Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA, w pewnym stopniu także jej metabolit, 4-aminoantypiryna (AA). Wartości pola pod krzywą (AUC) dla AA stanowią około 25% wartości AUC dla MAA. Metabolity 4-N-acetyloaminoantypiryna (AAA) i 4-N-formyloaminoantypiryna (FAA) są prawdopodobnie farmakologicznie nieaktywne.

Należy zauważyć, że farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy.

Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane. Podczas krótkotrwałego leczenia kumulacja metabolitów jest nieznaczna.

#### Dystrybucja

Metamizol przenika przez barierę łożyska. Wszystkie metabolity metamizolu są wydzielane do mleka kobiecego.

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

#### Eliminacja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania metamizolu w surowicy krwi wynosi około 14 minut. Około 96% oznakowanej radioaktywnie dawki dożylnej wydalone jest z moczem i około 6% z kałem. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można było zidentyfikować 85% wydalonych z moczem metabolitów. Z tego 3±1% stanowiła MAA, 6±3% AA, 26±8% AAA i 23±4% FAA. Klirens nerkowy po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu wynosił dla MAA 5±2, dla AA 38±13, AAA 61±8 i FAA 49±5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosił odpowiednio 2,7±0,5 godziny dla MAA, 3,7±1,3 godziny dla AA, 9,5±1,5 godziny dla AAA i 11,2±1,5 godziny dla FAA.

#### Szczególne grupy pacjentów

### 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.

### Dzieci i młodzież

Dzieci wykazują szybszą eliminację metabolitów niż dorośli.

### Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszony stopień eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy więc unikać stosowania wysokich dawek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności subchronicznej i przewlekłej przeprowadzono na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały metamizol w dawkach od 100 do 900 mg/kg mc. podawany doustnie przez okres 6 miesięcy. W największej dawce (900 mg/kg mc.) po 13 tygodniach zaobserwowano zwiększenie liczby retikulocytów oraz ciałek Heinza.

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

Uzyskano sprzeczne wyniki dla metamizolu w badaniach mutagenności *in vitro* oraz *in vivo*.

Długoterminowe badania na szczurach nie wykazały potencjału rakotwórczego. W dwóch z trzech badań długookresowych na myszach przy podawaniu dużych dawek zaobserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaków komórek wątroby.

Badania nad szkodliwym wpływem na zarodki przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały żadnego wpływu teratogennego.

U królików obserwowano śmierć zarodków od dawki dobowej 100 mg/kg mc., która nie była jeszcze toksyczna dla matki. U szczurów śmierć zarodków następowała przy podaniu dawek toksycznych dla matki. Dawki dobowe powyżej 100 mg/kg mc. prowadziły u szczurów do wydłużenia czasu trwania ciąży i upośledzenia przebiegu porodu ze zwiększoną śmiertelnością matki i młodych.

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.

Metabolity metamizolu przenikają do mleka matki. Brak doświadczenia dotyczącego wpływu leku na niemowlęta.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kroscarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (6±2 mPa·s)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 8000  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z nieprzezroczystej folii PCV/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 6 tabletek powlekanych.

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

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

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

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 28406

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.05.2024

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

Czerwiec 2024