

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metamizol Dr. Max, 500 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 32,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub białawe, okrągłe, płaskie tabletki (o średnicy około 12,5 mm) z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max jest wskazany w:

- ciężkim, silnym lub przewlekłym bólu.
- wysokiej gorączce, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat lub starszej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie jest uzależnione od natężenia bólu lub gorączki i indywidualnej wrażliwości pacjenta na produkt leczniczy Metamizol Dr. Max. Istotne jest, aby wybrać najmniejszą dawkę skuteczną w łagodzeniu bólu i gorączki.

W wielu przypadkach podanie doustne jest wystarczające do osiągnięcia zadowalającego złagodzenia bólu. Jeżeli wymagany jest szybki początek działania przeciwbólowego lub jeśli podanie doustne nie jest wskazane (np. w przypadku wymiotów, zaburzeń połykania itp.), zaleca się podanie dożylnie lub domięśniowo. Należy jednak wziąć pod uwagę, że podawanie pozajelitowe wiąże się z wysokim ryzykiem reakcji anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych.

Dorosłym i młodzieży w wieku powyżej 15 lat (> 53 kg) można podawać maksymalnie 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej, którą można przyjmować do 4 razy na dobę w odstępach co 6-8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

Wyraźnego działania można spodziewać się po 30 do 60 minut od podania doustnego i zwykle utrzymuje się ono około 4 godzin.

Jeżeli działanie pojedynczej dawki jest niewystarczające lub opóźnione, po ustąpieniu działania przeciwbólowego możliwe jest ponowne zastosowanie do maksymalnych dawek dobowych wymienionych w poniższej tabeli.

Masa ciała/wiek		Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobową	
kg	lata	tabletki	mg	tabletki	mg
> 53	≥ 15 lat	1-2	500-1000	8	4000

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji jest zmniejszona, dlatego należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. W przypadku krótkotrwałego stosowania, nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

Dotychczas brak wystarczającego doświadczenia z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni i pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny U pacjentów 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.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie, patrz tabela powyżej.

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat ze względu na stałą zawartość 500 mg metamizolu w każdej tabletkce. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne i (lub) moce produktów leczniczych, których dawkę można odpowiednio dostosować dla młodszych dzieci.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju i ciężkości schorzenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połknąć w całości, popijając wystarczającą ilością wody (np. szklanką wody).

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pirazolony (np. fenazon, propyfenazon) lub pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksybutazon), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona w wywiadzie agranulocytoza indukowana przez metamizol, inne pirazolony lub pirazolidyny.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) lub choroby układu krwiotwórczego.
- Stosowanie u pacjentów z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub znaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką i (lub) obrzękiem naczynioworuchowym, tj.

pacjentów, reagujących skurczem oskrzeli lub inną reakcją rzekomoanafilaktyczną (np. pokrzywka, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy) na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.

- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (zagrożenie hemolizą).
- Ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wywołania napadu 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).

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie a morfologię krwi należy kontrolować do czasu jej unormowania (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować wszystkich pacjentów, aby zgłosili się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. pogorszenie stanu ogólnego, infekcje, utrzymująca się gorączka, krwaki, krwawienia, nudności) wskazujące na dyskrację krwi.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas leczenia metamizolem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. Pacjentów należy poinformować na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pod kątem reakcji skórnych.

Jeśli wystąpią oznaki i objawy sugerujące te reakcje, metamizol należy natychmiast odstawić i w żadnym momencie nie wolno go ponownie stosować (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

Ryzyko wystąpienia możliwie ciężkiej reakcji anafilaktoidalnej na metamizol jest wyraźnie zwiększone 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 ze współistniejącym zapaleniem zatok przynosowych i polipami nosa,
- przewlekłą pokrzywką,
- nietolerancją i (lub) nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub konserwanty (np. benzoesany),
- nietolerancją alkoholu objawiająca się kichaniem, łzawieniem oczu i silnym uderzeniem gorąca w reakcji nawet na minimalne ilości alkoholu. Taka nietolerancja alkoholu może wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę analgetyczną (patrz punkt 4.3).

Przed podaniem metamizolu należy przeprowadzić odpowiedni wywiad z pacjentem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych metamizol można stosować wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Jeżeli zajdzie konieczność podania metamizolu w tych przypadkach, pacjent powinien być ściśle monitorowany medycznie z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku. U pacjentów z uczuleniem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z astmą lub atopią (patrz punkt 4.3).

Pojedyncze reakcje hipotensyjne

Metamizol może wywoływać reakcje hipotensyjne (patrz punkt 4.8). Reakcje te mogą zależeć od dawki. Wystąpienie ich jest bardziej prawdopodobne podczas podawania pozajelitowego, niż przy podaniu doustnym.

Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest również zwiększone u:

- pacjentów np. z istniejącym wcześniej niedociśnieniem, hipowolemią lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia.
- pacjentów z wysoką gorączką.

Dlatego u takich pacjentów należy starannie ustalić wskazanie i należy ich ściśle monitorować. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

Metamizol można podawać tylko w przypadku ścisłego monitorowania parametrów hemodynamicznych u pacjentów, u których należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. u pacjentów z ciężką chorobą wieńcową lub istotnym zwężeniem naczyń mózgowych.

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 lek (np. wysypka skórna, dyskracje krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby na podłożu autoimmunologicznym. Większość pacjentów wyzdrowiała po przerwaniu leczenia metamizolem, niemniej jednak w pojedynczych przypadkach zgłaszano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepu tego narządu. Mechanizm uszkodzenia wątroby wywołanego przez metamizol nie jest jednoznacznie wyjaśniony, ale dane wskazują na mechanizm immunoalergicznego.

Pacjentów należy poinformować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby. U takich pacjentów należy przerwać stosowanie metamizolu i wykonać badania czynności wątroby.

Metamizolu nie należy ponownie stosować u pacjentów z epizodem uszkodzenia wątroby podczas leczenia metamizolem, u których nie ustalono innej przyczyny uszkodzenia wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max należy stosować wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka i tylko pod warunkiem zachowania odpowiednich środków ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2).

Wpływ na badania laboratoryjne

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

Produkt leczniczy Metamizol Dr. Max zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 z bupropionem, efawirenzem, metadonem, walproinianem, cyklosporyną, takrolimusem lub sertralina, może zmniejszyć stężenie tych leków w osoczu i ograniczyć ich skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu; w stosownych przypadkach należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenia leków.

Dodatkowe podawanie metamizolu do metotreksatu może nasilać hemotoksyczność metotreksatu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dlatego należy unikać takiego połączenia.

Metamizol może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego na agregację trombocytów. Dlatego metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu kardioprotekcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania metamizolu u kobiet w ciąży,

Na podstawie publikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie metamizolu w pierwszym trymestrze (n=568), nie zidentyfikowano dowodów na działanie teratogenne lub toksycznego na zarodek. W wybranych przypadkach, pojedyncze dawki metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze mogą być dopuszczalne, gdy nie ma innych możliwości leczenia. Zasadniczo jednak nie zaleca się stosowania metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży wiąże się z toksycznym działaniem na płód (zaburzenia czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), i dlatego stosowanie metamizolu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku nieumyślnego zastosowania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy kontrolować płyn owodniowy i przewód tętniczy za pomocą ultrasonografii i echokardiografii.

Metamizol przechodzi przez barierę łożyskową.

W badaniach na zwierzętach metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie działał teratogenie (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produkty rozkładu metamizolu przenikają do mleka matki 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 odciąganie i wylanie pokarmu przez 48 godzin od przyjęcia dawki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano zaburzeń zdolności koncentracji i 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 połączenia z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, w tym przypadki śmiertelne, leukopenia i małopłytkowość. Reakcje te są uważane za reakcje immunologiczne. Reakcje te mogą również wystąpić, nawet jeśli wcześniejsze podanie metamizolu przebiegało bez powikłań. Do typowych objawów agranulocytozy należą zmiany zapalne błony śluzowej (np. jamy ustnej i gardła, odbytu, narządów płciowych), ból gardła, gorączka (utrzymująca się lub nawracająca). U pacjentów otrzymujących antybiotyki objawy te mogą być minimalne. Sedymentacja erytrocytów jest wyraźnie przyspieszona, a powiększenie węzłów chłonnych jest łagodne lub całkowicie nieobecne. Typowe objawy trombocytopenii to zwiększona skłonność do krwawień i wybroczyny na skórze i błonach śluzowych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne, reakcje te mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, a w niektórych przypadkach nawet śmiertelne. Mogą również wystąpić, jeśli metamizol był wcześniej tolerowany bez powikłań. Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne mogą wystąpić natychmiast po podaniu lub mogą wystąpić po kilku godzinach; jednak zwykle występują one w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Łagodniejsze Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne zwykle przyjmują postać objawów skórnych i śluzówkowych (np. świąd, uczucie pieczenia, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszności i rzadziej dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Takie łagodne reakcje mogą stać się ciężkie z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczyń ruchowych (w tym obrzękiem krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (czasami również z poprzedzającym go wzrostem ciśnienia krwi) i wstrząsem krążeniowym. U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej nietolerancja zazwyczaj przybiera postać napadów astmy.

Częstość nieznana: zespół Kounisa (alergiczy zawał serca)

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: pojedyncze reakcje hipotensyjne (które mogą być pochodzenia farmakologicznego i którym nie towarzyszą inne objawy reakcji anafilaktoidalnej lub anafilaktycznej). W rzadkich przypadkach takie reakcje

mogą prowadzić do ciężkiego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

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

Rzadko: wysypka

Częstość nieznana: osutka polekowa, zespół Stevensa-Johnsona (STS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: pogorszenie niewydolności nerek

Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek

W bardzo rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie, może wystąpić ciężkie zaburzenie czynności nerek (ostra niewydolność nerek), w niektórych przypadkach ze skąpomoczem, bezmoczem lub białkomoczem. W pojedynczych przypadkach może wystąpić ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

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

W przypadku ostrego przedawkowania zgłaszane objawy obejmowały 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 tętniczego krwi, który może przejść we wstrząs i tachykardię.

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

Leczenie

Nie jest znana specyficzna odtrutka na metamilol. Jeśli przyjęcie metamilolu nastąpiło niedawno, można podjąć próbę zmniejszenia wchłaniania do organizmu poprzez zastosowanie podstawowych środków detoksykacji (np. płukanie żołądka) lub środków zmniejszających wchłanianie (np. podanie węgla aktywowanego). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) może być eliminowany poprzez hemodializę, hemofiltrację, hemoperfuzję lub filtrację osocza.

Leczenie zatrucia i zapobieganie ciężkim powikłaniom może wymagać ogólnego i specjalistycznego monitorowania i leczenia na oddziale intensywnej terapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Metamizol jest pochodną pirazonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. Mechanizm jego działania nie jest w pełni poznany. Niektóre wyniki badań wskazują, że metamizol i jego główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol ulega szybkiej hydrolizie do farmakologicznie aktywnego metabolitu 4-N-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.

Dystrybucja

Metamizol przenika przez barierę łożyskową. Metamizol przenika do mleka matki. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58% dla MAA, 48% dla AA (4-aminoantypiryna), 18% dla FAA (4-N-formyloaminoantypiryna) i 14% dla AAA (4-N-acetyloaminoantypiryna).

Metabolizm

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

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można było zidentyfikować 85% metabolitów wydalonych z moczem. Z tego $3 \pm 1\%$ stanowiła MAA, $6 \pm 3\%$ AA, $26 \pm 8\%$ AAA i $23 \pm 4\%$ FAA. Klirens nerkowy po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu wynosił dla MAA 5 ± 2 mL/min, dla AA 38 ± 13 mL/min, dla AAA 61 ± 8 mL/min i dla FAA 49 ± 5 mL/min.

Związane z tym 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.

Liniowość/nieliniowość

Należy zauważyć, że wszystkie metabolity mają farmakokinetykę nieliniową. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane. W krótkotrwałym leczeniu kumulacja metabolitów jest nieznaczna.

Osoby w podeszłym wieku

W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku AUC jest zwiększone 2- do 3-krotnie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po jednorazowym podaniu doustnym zwiększył się około 3-krotnie, natomiast okres półtrwania AA i AAA nie zwiększył się w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek.

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność podprzewlekła/przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzono na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały 100-900 mg metamizolu/kg masy ciała (BW) per os przez okres 6 miesięcy. Przy najwyższej dawce (900 mg/kg mc.) po 13 tygodniach zaobserwowano wzrost liczby retikulocytów i ciałek wewnętrznych Heinza. Psy otrzymywały metamizol w dawkach 30-600 mg/kg BW przez okres 6 miesięcy. Od dawki 300 mg/kg BW obserwowano zależną od dawki anemię hemolityczną oraz czynnościowe zmiany nerkowe i wątrobowe.

Potencjał mutageny i rakotwórczy

Istnieją sprzeczne wyniki dla metamizolu z badań mutagenności *in vitro* i *in vivo* w tych samych systemach testowych.

Długotrwałe badania na szczurach nie wykazały potencjału rakotwórczego. W 2 z 3 badań długotrwałych na myszach, przy podawaniu dużych dawek, zaobserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczność reprodukcyjna

Badania embriotoksyczności na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego.

U królików obserwowano skutki uszkadzające zarodek przy dziennej dawce wynoszącej 100 mg/kg mc., która nie była jeszcze toksyczna dla matki. U szczurów skutki śmiertelne dla zarodka występowały po dawkach toksycznych dla matki. Dawki dobowe powyżej 100 mg/kg mc. u szczurów prowadziły do wydłużenia ciąży i powikłań porodowych ze zwiększoną śmiertelnością matek i potomstwa.

Testy płodności wykazały nieznacznie zmniejszony wskaźnik ciąż w pokoleniu rodziców przy dawce powyżej 250 mg/kg mc. na dobę. Płodność pokolenia F1 nie została upośledzona.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Makrogol 6000
Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

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

Biały, nieprzezroczysty blister jednodawkowy z folii PVC/Aluminium, zabezpieczony przed dostępem

dzieci aluminium folią laminowaną papierem pergaminowym lub niezabezpieczone przed dostępem dzieci folią aluminium. Blistry umieszczane są w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 6, 10, 12, 20, 50 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27959

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-08-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-11-26