

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metamizole Kalceks, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

1 ampułka (2 ml) zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

1 ampułka (5 ml) zawiera 2500 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 32,71 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, prawie bezbarwny do brązowożółtego roztwór, praktycznie wolny od cząstek. pH roztworu wynosi 6,0-8,0, osmolalność 0,550-0,850 Osmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ciężki, ostry lub długotrwały ból.

Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie dożylnie lub domięśniowe zalecane jest tylko wtedy, gdy podawanie doustne nie jest wskazane (np. podczas wymiotów, zaburzeń połykania itp.). Należy wziąć pod uwagę, iż podawanie pozajelitowe związane jest z wysokim ryzykiem reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej. Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 minut od podania pozajelitowego. Działanie trwa zazwyczaj przez 4 godziny.

#### Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania zależy od pożądanego działania przeciwbólowego oraz od stanu zdrowia pacjenta. O dawce produktu leczniczego decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja pacjenta na Metamizole Kalceks. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i gorączki.

W zależności od maksymalnej dawki dobowej pojedynczą dawkę można przyjmować nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6–8 godzin.

#### *Dorośli i młodzież*

Osobom dorosłym i młodzieży w wieku od 15 lat (o masie ciała > 53 kg) można podać maksymalnie 1000 mg w dawce pojedynczej

W tabeli poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne od masy ciała lub wieku:

Tabela 1

Masa ciała		Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobowa	
kg	wiek	ml	mg	ml	mg
5–8	3–11 miesięcy	0,1–0,2	50–100	0,4–0,8	200–400
9–15	1–3 lata	0,2–0,5	100–250	0,8–2,0	400–1000
16–23	4–6 lat	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1600
24–30	7–9 lat	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2000
31–45	10–12 lat	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1000–2800
46–53	13–14 lat	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1600–3600
>53	≥15 lat	1,0–2,0*	500–1000*	4,0–8,0*	2000–4000*

\*W razie potrzeby dawkę pojedynczą można zwiększyć do 5 ml (co odpowiada 2500 mg metamizolu), a dawkę dobową do 10 ml (co odpowiada 5000 mg metamizolu).

#### 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 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.

*Dzieci i młodzież*

Dawkowanie - patrz tabela 1.

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.

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego, domięśniowego.

Należy upewnić się, że podanie produktu leczniczego jest przerwane po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu leczniczego drogą pozajelitową pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej i pod ścisłym nadzorem lekarza.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji hipotensyjnej, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli, to jest nie więcej niż 1 ml (500 mg metamizolu) na minutę. Ponieważ nie można wykluczyć, iż reakcja hipotensyjna po podaniu produktu leczniczego jest zależna od zastosowanej dawki, należy dokładnie rozważyć wskazania do podawania pozajelitowego pojedynczej dawki większej niż 1 g metamizolu (patrz punkt 4.4).

Z powodu działań niepożądanych produkt leczniczy nie nadaje się do długotrwałego podawania (miesiące).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne pirazolony (fenazon, propyfenazon) lub pirazolidyny (fenylobutazon, oksyfenbutazon), w tym wystąpienie agranulocytozy po zastosowaniu którejś z tych substancji, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;

- niedociśnienie tętnicze i niestabilność krążenia;
- zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po chemioterapii) lub zaburzenia hematopoezy;
- astma analgetyczna lub nietolerancja na leki przeciwbólowe objawiająca się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, tj. u pacjentów z rozpoznaniem skurczem oskrzeli lub innymi reakcjami anafilaktoidalnymi (np. pokrzywką, nieżytem nosa, obrzękiem naczynioruchowym) po podaniu salicylanów, paracetamolu lub innych nieopioidowych leków przeciwbólowych, takich jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen;
- ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wystąpienia ataku);
- wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy);
- trzeci trymestr ciąży.

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

##### ***Agranulocytoza***

Agranulocytoza wywołana metamizolem jest bardzo rzadkim zaburzeniem immunologiczno-alericznym trwającym co najmniej tydzień. Może być stanem zagrażającym życiu, a nawet prowadzić do śmierci pacjenta. Charakterystyczne reakcje agranulocytozy nie zależą od dawki i mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia i konsultacji z lekarzem, w razie wystąpienia jakichkolwiek z następujących objawów neutropenii (< 1500 neutrofilii / mm<sup>3</sup>): gorączka, dreszcze, ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej.

W przypadku wystąpienia neutropenii należy natychmiast przerwać leczenie i niezwłocznie wykonać pełne badanie krwi. Należy monitorować parametry morfologii krwi aż do momentu powrotu do pierwotnych wartości.

##### ***Pancytopenia***

W przypadku pancytopenii, należy niezwłocznie przerwać leczenie oraz monitorować parametry pełnej morfologii krwi do czasu, aż sytuacja się unormuje.

Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia oznak choroby i objawów wskazujących na zaburzenia krwi (np. ogólne osłabienie, infekcja, utrzymująca się gorączka, siniaki, krwawienia, błądź) podczas terapii metamizolem.

##### ***Ciężkie reakcje skórne***

Podczas stosowania metamizolu zgłaszane były ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, od ang. Stevens-Johnson syndrome), zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, TEN, od ang. toxic epidermal necrolysis) 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).

##### ***Wstrząs anafilaktyczny***

Rozwija się głównie u podatnych pacjentów, dlatego należy zachować ostrożność, stosując i przepisując metamizol pacjentom z astmą lub atopią (patrz punkt 4.3).

##### ***Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne***

Przy wyborze drogi podania należy wziąć pod uwagę, że podawanie pozajelitowe jest związane z wyższym ryzykiem reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych.

Konieczne jest przerwanie wstrzyknięcia produktu leczniczego przy pojawieniu się pierwszych oznak reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej (patrz punkt 4.8) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej do minimum.

Istnieje znaczne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych na metamizol u następujących pacjentów (patrz punkt 4.3):

- pacjenci z astmą oskrzelową, w szczególności z współwystępującym polipowatym nieżytem nosa;
- pacjenci z przewlekłą pokrzywką;
- pacjenci z nadwrażliwością na alkohol, tzn. pacjenci, którzy reagują na nawet najmniejsze ilości alkoholu kichaniem, łzawieniem i zaczerwienieniem twarzy. Nietolerancja alkoholu może być objawem nierozpoznanej wcześniej astmy analgetycznej;
- pacjenci z nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub konserwanty (np. benzoesany).

Przed podaniem metamizolu należy przeprowadzić z pacjentem szczegółowy wywiad dotyczący historii jego choroby. W przypadku pacjentów szczególnie podatnych na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, metamizol można podawać tylko po starannym rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści leczenia. W razie zastosowania, po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji, produkt leczniczy należy podawać w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej oraz podjąć odpowiednie środki w celu zapewnienia możliwości udzielenia pomocy w sytuacji ewentualnego wstrząsu.

### ***Izolowane reakcje hipotensyjne***

Metamizol może powodować izolowane reakcje hipotensyjne (patrz punkt 4.8). Reakcje te wydają się być zależne od dawki, a ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne po podaniu pozajelitowym. Ponadto ryzyko ciężkich reakcji hipotensyjnych zwiększa się:

- przy zbyt szybkim podaniu dożylnym;
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, zmniejszoną objętością płynów lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia;
- u pacjentów z wysoką gorączką.

Ponieważ nie można wykluczyć, że reakcja hipotensyjna po podaniu produktu leczniczego zależy od dawki, należy dokładnie rozważyć wskazania do podawania pozajelitowego pojedynczej dawki większej niż 1 g metamizolu (patrz punkt 4.2).

Należy dokładnie rozważyć podanie metamizolu i w razie jego zastosowania podawać pod ścisłym nadzorem lekarza. Środki zapobiegawcze (ustabilizowanie krążenia) są konieczne, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych.

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 ze zmniejszoną czynnością nerek i (lub) wątroby zaleca się unikanie dużych dawek metamizolu, ponieważ jego eliminacja w tej grupie pacjentów jest spowolniona (patrz punkt 4.2).

Należy upewnić się, iż w razie wystąpienia pierwszych oznak reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, wstrzyknięcie produktu leczniczego zostanie przerwane (patrz punkt 4.8), a także, iż ryzyko wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej jest ograniczone do minimum poprzez powolne podawanie dożylnie produktu leczniczego (nie więcej niż 1 ml na minutę) (patrz punkt 4.2).

### ***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-alerbicznego. 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.

#### ***Metamizole Kalceks zawiera sól***

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę dobową do 0,7 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. W przypadku podania dawki dobowej 0,8 ml lub większej (co odpowiada więcej niż 1 mmol sodu) należy wziąć pod uwagę: Ten produkt leczniczy zawiera 32,71 mg sodu na ml roztworu, 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 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.

Metamizol może nasilać hematotoksyczność metotreksatu, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Jednoczesne stosowanie metamizolu z kwasem acetylosalicylowym może powodować zmniejszoną skuteczność kwasu acetylosalicylowego w hamowaniu agregacji płytek krwi. Z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu profilaktyki wystąpienia zawału serca.

### **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 wylanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

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

W zalecanym zakresie dawkowania metamizol nie wpływa na zdolność do reagowania i koncentrację. Przekroczenie zalecanej dawki może powodować pogorszenie tych zdolności, szczególnie w połączeniu z alkoholem.

#### 4.8 Działania niepożądane

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).

Działania niepożądane są wymienione w tabeli 2 i przedstawione zgodnie z konwencją MedDRA: 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).

Tabela 2

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia, w tym przypadki zakończone śmiercią, leukopenia i trombocytopenia. <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	Anafilaksja, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne: zmiany skórne i w obrębie błon śluzowych (takie jak swędzenie, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność, oraz objawy ze strony układu pokarmowego. W ciężkich przypadkach: uogólniona pokrzywka, ciężki obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk naczynioruchowy krtani), ciężki atak skurczu oskrzeli, zaburzenia rytmu serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi (czasami poprzedzony jego wzrostem) oraz wstrząs. <sup>2</sup> Napad astmy (u pacjentów z astmą analgetyczną).
Częstość nieznana	Zespół Kounisa.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Izolowane reakcje hipotensyjne. <sup>3</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Rzadko Częstość nieznana	Wysypka Wykwity polekowe o stałym umiejscowieniu, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pogorszenie czynności nerek. <sup>4</sup> Śródmiąższowe zapalenie nerek.
<b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>	
Częstość nieznana	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból i miejscowa reakcja, w tym zapalenie

	żył).
--	-------

- <sup>1</sup> Te reakcje uważa się za reakcje o podłożu immunologicznym. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań. Agranulocytoza ze stanami zapalnymi błon śluzowych (np. jamy ustnej, odbytnicy, narządów płciowych), bólem gardła, gorączką (utrzymującą się lub nawracającą). Znaczne zwiększenie sedimentacji krwinek czerwonych, podczas gdy powiększenie węzłów chłonnych jest umiarkowane lub nieobecne. U pacjentów otrzymujących antybiotyki typowe objawy agranulocytozy mogą mieć niewielkie nasilenie.  
Objawami trombocytopenii są skłonność do krwawienia i wystąpienie wybroczyn na skórze lub błonach śluzowych.
- <sup>2</sup> Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań. Reakcje te mogą rozwinąć się zarówno w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu, jednak przeważnie występują w pierwszej godzinie po podaniu.
- <sup>3</sup> Przemijające, izolowane reakcje hipotensyjne (prawdopodobnie wywołane przez leki, bez innych towarzyszących objawów anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych) mogą rozwinąć się po zastosowaniu metamizolu. W rzadkich przypadkach może dojść do krytycznego spadku ciśnienia tętniczego krwi. Szybka podaż dożylna może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnej.
- <sup>4</sup> Może wystąpić w szczególności u pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie, ostre pogorszenie czynności nerek (ostra niewydolność czynności nerek, w niektórych przypadkach z oligurią, bezmoczem lub białkomoczem). W rzadkich przypadkach może rozwinąć się 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Po ostrym przedawkowaniu zgłaszano takie objawy jak: nudności, wymioty, ból brzucha, pogorszenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek), rzadkie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi (czasem prowadzący do wstrząsu), a także zaburzenia rytmu serca (tachykardia). Wydalanie nieszkodliwego metabolitu (kwasu rybonowego) może powodować czerwone zabarwienie moczu po bardzo wysokich dawkach metamizolu.

### *Leczenie*

Brak odtrutki na metamizol. Główny metabolit metamizolu, 4-N-metyloaminoantypiryna, może zostać usunięty poprzez zastosowanie hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i spazmolitycznym.

Mechanizm działania nie jest w pełni poznany. Niektóre wyniki badań wskazują, że metamizol i jego główny metabolit 4-N-metyloaminoantypiryna mogą działać zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania metamizolu w surowicy krwi wynosi około 14 minut.

### Metabolizm

Głównym aktywnym metabolitem jest 4-N-metyloaminoantypiryna (MAA). Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA oraz w pewnej mierze 4-aminoantypiryna (AA). Wartości AUC dla AA stanowią około 25% wartości AUC w MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantypiryny (AAA) i N-4-formyloaminoantypiryny (FAA) nie mają działania klinicznego. Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Biorąc pod uwagę kliniczne znaczenie tego zjawiska, potrzebne są dodatkowe badania. Akumulacja metabolitów podczas krótkotrwałego leczenia ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Stopień wiązania się z białkami wynosi 58% dla MAA, 48% dla AA, 18% dla FAA i 14% dla AAA.

### Eliminacja

Około 96% oznakowanej radioaktywnie dawki dożylniej wydalane jest z moczem i około 6% z kałem. Z tego 3% ± 1% stanowi MAA, 6% ± 3% - AA, 26% ± 8% - AAA, 23% ± 4% - FAA.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku podeszłym narażenie (AUC) wzrasta 2-3 krotnie.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak jest szczegółowych badań dotyczących stosowania metamizolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki zwiększa się 3 krotnie (10 h), podczas gdy dla AA i AAA nie zaobserwowano takiego wzrostu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Ostra toksyczność*

Minimalne LD po podaniu doustnym metamizolu u myszy i szczurów wynosi około 4 000 mg na kg masy ciała; po podaniu dożylnym około 2 300 mg metamizolu na kg masy ciała lub 400 mg MAA na kg masy ciała.

Objawami zatrucia były przyspieszony oddech, sedacja oraz drgawki poprzedzające zgon.

### *Przewlekła toksyczność*

Wstrzyknięcia dożylnie były tolerowane po okresie 4 tygodni przez szczury (150 mg/kg mc./na dobę) oraz psy (50 mg/kg mc./na dobę).

Badania przewlekłej toksyczności po doustnym podaniu metamizolu przeprowadzone na szczurach i psach trwały 6 miesięcy. Stosowane dawki dobowe 300 mg na kg masy ciała u szczurów oraz 100 mg na kg masy ciała u psów nie wywoływały objawów zatrucia. Większe dawki powodowały



u obu gatunków zmiany parametrów osocza w zakresie chemii klinicznej oraz hemosyderozę wątroby i śledziony. Obserwowano także objawy anemii oraz toksycznego oddziaływania na szpik kostny.

#### *Mutagenność*

Opisywano zarówno pozytywne jak i negatywne wyniki badań mutagenności. Jednak, w badaniach *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem materiału posortowanego Hoechst, nie wykazano działania mutagennego.

#### *Rakotwórczość*

W badaniach trwających całe życie szczurów oraz w badaniach NMRI szczurów nie wykazano rakotwórczego działania metamizolu.

#### *Toksyczny wpływ na zdolności rozrodcze*

W badania na szczurach i królikach nie wykazano teratogennego działania metamizolu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny 1 M (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 z powodu możliwych niezgodności farmaceutycznych.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

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

Ampułka z oranżowego szkła typu I, zawierająca 2 ml lub 5 ml roztworu do wstrzykiwań, w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowania:

5, 10 lub 100 ampułek po 2 ml

5, 10 lub 100 ampułek po 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczyć, stosując 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu lub roztwór Ringera. Mieszaninę należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu ze względu na jej ograniczoną stabilność.

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

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

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E  
Rīga, LV-1057  
Łotwa

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

Pozwolenie nr: 24140

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 2017 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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