

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixalzina, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 40 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 32,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Podłużne, białe lub lekko żółtawe tabletkę powlekane o wymiarach około 16,2×8,2 mm z jedną linią podziału.

Linia podziału ma ułatwić przełamanie tabletkę w celu łatwiejszego połknięcia, nie jest przeznaczona do podziału na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pixalzina jest wskazany w leczeniu:

- ostrego, silnego i przewlekłego bólu,
- wysokiej gorączki, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od natężenia bólu lub gorączki oraz indywidualnej odpowiedzi na produkt leczniczy Pixalzina. Zawsze należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną w łagodzeniu bólu i (lub) 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 połknięcia 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 produktu leczniczego można spodziewać się po 30 - 60 minutach po podaniu doustnym i zwykle utrzymuje się ono około 4 godzin.

Jeżeli działanie pojedynczej dawki jest niewystarczające lub opóźnione, lub gdy działanie przeciwbólowe ustąpi, możliwe jest ponowne zastosowanie do maksymalnych dawek dobowych wymienionych w poniższej tabeli.

Poniższa tabela przedstawia zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe w zależności od masy ciała lub wieku:

Masa ciała	Wiek	Dawka pojedyncza		Maksymalna dawka dobową	
		tabletki	mg	tabletki	mg
> 53	≥ 15 lat	1-2	500-1000	8	4000

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami 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 doświadczenie związane z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i nerek są niewystarczające.

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni i pacjenci ze zmniejszonym 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 Píxalzina nie jest zalecany do stosowania u dzieci 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 choroby.

W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Píxalzina wymagane są regularne badania krwi, w tym morfologia z rozmazem.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki zaleca się połykać w całości, bez rozgryzania, popijając dostateczną ilością wody (około pół szklanki).

Produkt leczniczy Píxalzina 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), dotyczy to również pacjentów, u których po zastosowaniu tych substancji wystąpiła np. agranulocytoza; lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) lub zaburzenia układu krwiotwórczego.
- 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 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 (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza

Agranulocytoza wywołana metamizolem jest zaburzeniem pochodzenia immunoalergicznego, trwającym co najmniej 1 tydzień. Reakcje te są bardzo rzadkie, mogą być poważne i zagrażać życiu, a nawet mogą być śmiertelne. Nie są zależne od dawki i mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast przzerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem, jeśli wystąpią u nich którekolwiek z następujących objawów, które mogą być związane z neutropenią: gorączka, dreszcze, ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej.

W przypadku neutropenii (< 1500 neutrofilii/mm³) leczenie należy natychmiast przerwać i natychmiast wykonać pełną morfologię krwi. Należy monitorować morfologię krwi aż do powrotu do pierwotnych wartości.

W przypadku długotrwałego leczenia metamizolem wymagana jest również regularna morfologia krwi (w tym morfologia krwi z rozmazem) (patrz także punkt 4.2).

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii leczenie należy natychmiast przerwać, a morfologię krwi należy kontrolować do czasu jej unormowania. Należy poinformować ~~wszystkich~~ pacjentów, aby zgłosili się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, (np. pogorszenie stanu ogólnego, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwinki, krwawienia, nudności) wskazujące na dyskrację krwi.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas leczenia metamizolem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) oraz reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

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 należy go ponownie stosować (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

Potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu leczniczego zawierającego metamizol wyraźnie wzrasta u pacjentów z:

- zespołem astmy przeciwbólowej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3).
- astmą oskrzelową, szczególnie u pacjentów z współistniejącym zapaleniem zatok przynosowych i polipami nosa.
- przewlekłą pokrzywką.
- nietolerancją i (lub) nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub konserwanty (np. benzoesany).
- nietolerancją alkoholu objawiającą 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 należy podawać go w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej, z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku na oddziale ratunkowym.

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

Z tego względu należy starannie rozważyć potrzebę podania produktu leczniczego takim pacjentom, 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 należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. w przypadku ciężkiej choroby wieńcowej lub istotnych zwężeń naczyń domózgowych metamizol można podawać tylko pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych.

W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji jest zmniejszona, dlatego należy unikać podawania dużych dawek.

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 reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, dyskrazje 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 zgłaszano 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 takich pacjentów należy przerwać leczenie metamizolem i wykonać badania czynności wątroby.

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

Wpływ na badania laboratoryjne

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

Produkt leczniczy Pixalzina zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Ten produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,6% 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

Podawanie dodatkowo metamizolu wraz z metotreksatem może nasilać toksyczność hematologiczną metotreksatu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dlatego należy unikać tego połączenia. Metamizol może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego (ASA) na agregację trombocytów. Dlatego metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu kardioprotekcji.

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących:

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących 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 występowanie działania teratogennego lub toksycznego na zarodek. W wybranych przypadkach, pojedyncze dawki metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze mogą być dopuszczalne, w razie braku innych możliwości leczenia. Jednak, z zasady, stosowanie metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie jest wskazane. Stosowanie w trzecim trymestrze powiązane jest z ryzykiem toksycznego działania na płód (zaburzenia czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), dlatego stosowanie metamizolu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku nieumyślnego przyjęcia metamizolu w trzecim trymestrze ciąży, należy kontrolować wody płodowe i przewod tętniczy w badaniach ultrasonograficznych i echokardiograficznych.

Metamizol przenika przez barierę łożyska.

W badaniach na zwierzętach metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie działał teratogennie (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 odciążanie i wylewanie pokarmu przez 48 godzin od przyjęcia dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano zaburzeń zdolności koncentracji lub 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 uszeregowano według częstości występowania, stosując następującą konwencję: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Niedokrwistość aplastyczna ¹ Agranulocytoza i pancytopenia, w tym przypadki śmiertelne ¹ Leukopenia ¹ Małopłytkowość ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny ² Reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne ² Reakcje skórne i błon śluzowych (świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność i rzadziej dolegliwości żołądkowo-jelitowe ³
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Reakcje hipotensyjne ⁴
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Częstość nieznana	Krwawienia żołądkowo-jelitowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
	Częstość nieznana	Inne wysypki polekowe Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka TEN ⁵ DRESS ⁵
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Pogorszenie niewydolności nerek ⁶
	Częstość nieznana	Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek

¹ Uważa się, że reakcje te mają charakter immunologiczny. Reakcje te mogą również wystąpić, nawet jeśli wcześniejsze podanie metamizolu przebiegało bez powikłań. Pojedyncze przypadki dowodzą, że ryzyko agranulocytozy może być potencjalnie wyższe, jeśli metamizol jest podawany dłużej niż 1 tydzień. Ta reakcja nie jest zależna od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Charakteryzuje się wysoką gorączką, dreszczami, bólami gardła, trudnościami w połykaniu oraz stanami zapalnymi jamy ustnej, nosa, gardła i narządów płciowych lub odbytu. U pacjentów otrzymujących antybiotyki objawy te mogą jednak być minimalne. Obrzęk węzłów chłonnych lub śledziony jest niewielki lub nie ma go w ogóle. Szybkość sedymentacji erytrocytów jest znacznie przyspieszona, granulocyty są znacznie zmniejszone lub całkowicie nieobecne. Zwykle, ale nie w każdym przypadku, wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi są prawidłowe (patrz punkt 4.4). Typowe objawy małopłytkowości to zwiększona skłonność do krwawień oraz występowanie wybroczyn na skórze lub błonach śluzowych.

² Reakcje te mogą być poważne lub zagrażające życiu, a w niektórych przypadkach nawet śmiertelne. Mogą również wystąpić w przypadku gdy poprzednie wielokrotne podawanie metamizolu przebiegło bez powikłań. Mogą rozwinąć się natychmiast lub kilka godzin po podaniu metamizolu; jednak zwykle pojawiają się w ciągu pierwszej godziny po użyciu.

- 3 Takie łagodne reakcje mogą stać się ciężkie z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczyńoruchowym (w tym obrzękiem krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia krwi (czasami również z wcześniejszym wzrostem ciśnienia krwi) i wstrząsem krążeniowym. U pacjentów z zespołem astmy przeciwbólowej nietolerancja zwykle objawia się atakiem astmy.
- 4 Mogą mieć pochodzenie farmakologiczne i nie mogą towarzyszyć im inne objawy reakcji anafilaktoidalnej lub anafilaktycznej. Taka reakcja rzadko prowadzi do poważnego spadku ciśnienia krwi.
- 5 W związku z leczeniem metamizolem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) oraz reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).
- 6 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.

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 krwi, który może przejść we wstrząs i częstoskurcz.

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

Leczenie

Nie jest znana specyficzna odtrutka na metamizol. Jeśli przyjęcie metamizolu nastąpiło niedawno, można podjąć próbę zmniejszenia wchłaniania do organizmu poprzez zastosowanie podstawowych środków detoksykacji (np. płukanie żołądka) lub środków zmniejszających wchłanianie (np. węgiel aktywowany). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna (MAA)) może być eliminowany drogą hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji 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: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony kod ATC: N02BB02

Mechanizm działania

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do farmakologicznie aktywnego metabolitu MAA (4-metyloaminoantypiryny). 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±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.

Liniiowość lub nieliniowość

Należy zauważyć, że farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest dotychczas poznane. Podczas krótkotrwałego leczenia kumulacja metabolitów ma niewielkie znaczenie.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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.

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 ostra

Minimalna LD metamizolu u myszy i szczurów: około 4000 mg/kg masy ciała doustnie. Oznakami zatrucia były: przyspieszony oddech, uspokojenie polekowe i drgawki przedśmierne.

Toksyczność przewlekła

Po 4 tygodniach dożylnie iniekcje metamizolu były tolerowane u szczurów (150 mg/kg masy ciała na dobę) i psów (50 mg/kg masy ciała na dobę).

Badania przewlekłej toksyczności doustnej przeprowadzono na szczurach i psach przez okres 6 miesięcy. Dawki dobowe do 300 mg/kg masy ciała u szczurów i do 100 mg/kg masy ciała u psów nie powodowały żadnych objawów zatrucia. Wyższe dawki u obu gatunków powodowały zmiany chemiczne w surowicy i hemosyderozę w wątrobie i śledzionie; zgłaszano również objawy niedokrwistości i toksyczne działanie na szpik kostny.

Mutagenność

W literaturze opisano zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki. Jednak badania *in vitro* i *in vivo* z określonym materiałem sortowanym Hoechst nie wykazały żadnych dowodów na zdolność mutageną.

Rakotwórczość

Nie wykazano działania rakotwórczego metamizolu w badaniach dotyczących życia szczurów i szczurów NMRI.

Toksyczność reprodukcyjna

Badania na szczurach i królikach nie wskazują na potencjał teratogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Makrogol 6000
Powidon (K 25)
Magnezu stearynian
Skrobia ziemniaczana

Otoczka

Talk
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Magnezu stearynian
Olej rycynowy oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z nieprzezroczystej folii PVC/Aluminium pakowane w tekturowe pudełko.
Wielkości opakowań: 12, 20, 30, 50 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO