

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amizolmet, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 500 mg metamizolu sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko brązowo-żółtego roztwór, praktycznie wolny od cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostry ból o dużym nasileniu.

Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metamizol w postaci roztworu do wstrzykiwań powinien być stosowany tylko wówczas, gdy podanie doustne nie jest wskazane.

Dawkowanie zależy od pożądanego działania przeciwbólowego oraz stanu zdrowia pacjenta.

U dorosłych jednorazowa dawka pozajelitowa wynosi 0,5- 1g (1-2 ml). Jeżeli zachodzi taka potrzeba, dawka ta może być powtarzana co 6-8 godzin. W razie konieczności można podać w jednorazowej dawce 2,5 g (5 ml) leku.

Początek działania przeciwbólowego oraz przeciwgorączkowego występuje zwykle po 30 do 60 minutach po podaniu. Działanie trwa zazwyczaj przez 4 godziny.

Jeśli dawka pojedyncza nie jest skuteczna lub, gdy działanie przeciwbólowe ustępuje, dawkę można powtarzać co 6-8 godzin, aż do dawki maksymalnej 5g (10 ml).

Ponieważ reakcja hipotensyjna w następstwie wstrzyknięcia może zależeć od wielkości podanej dawki, podanie pozajelitowe dawki pojedynczej większej niż 1 g metamizolu powinno być dokładnie przeanalizowane. Patrz również Sposób podania.

Dzieci:

Metamizolu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 roku życia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie zaleca się stosowania wysokich dawek metamizolu, ponieważ w tej grupie pacjentów szybkość eliminacji leku może być zmniejszona. W przypadku krótkoterminowej terapii zmniejszenie dawki nie jest konieczne. Brak doświadczeń w stosowaniu długoterminowym u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby.

Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i wątroby u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów w złym stanie zdrowia.

Sposób podania

Zaleca się, aby przy pierwszych objawach reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej (patrz punkt Działania niepożądane) przerwać wstrzyknięcie, co zmniejszy ryzyko reakcji hipotensyjnej. W czasie podania pozajelitowego pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej i być pod obserwacją lekarza. Aby zapobiec niedociśnieniu, wstrzyknięcie dożylnie powinno być wykonane bardzo wolno, maksymalnie 1 ml (500 mg metamizolu) na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

Metamizol w postaci roztworu do wstrzykiwań jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na metamizol lub inne pochodne pirazonu (np. fenazon lub propyfenazon) lub pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksyfenbutazon) lub agranulocytoza wywołana przez te substancje czynne, w wywiadzie,
- zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. w następstwie leczenia cytostatykami) lub zaburzenia hematopoezy,
- nadwrażliwość na leki przeciwbólowe w szczególności salicylany, paracetamol lub inne nienarkotyczne leki przeciwbólowe, objawiająca się astmą, pokrzywką, nieżytem nosa, obrzękiem naczynioruchowym lub innymi reakcjami anafilaktoidalnymi,
- ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra wątrobowa porfiria przerywana (ryzyko ataku porfirii),
- dziedziczny brak dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy)
- dzieci w wieku poniżej 16 lat.

Produktu leczniczego nie należy stosować pozajelitowo u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi oraz z objawami niestabilności krążenia.

Produktu nie należy stosować w ciąży oraz w czasie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie

Długotrwałe stosowanie metamizolu lub stosowanie jego wysokich dawek zwiększa ryzyko wystąpienia agranulocytozy. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany dłużej niż 7 dni.

Agranulocytoza wywołana przez metamizol jest procesem immunoalergicznym trwającym co najmniej tydzień. Taka reakcja jest bardzo rzadka, ale zagrażająca życiu i może nawet prowadzić do zgonu. Pacjentów należy uprzedzić, że w razie wystąpienia któregośkolwiek z objawów neutropenii (gorączka, dreszcze, ból gardła oraz owrzodzenia jamy ustnej) powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli wystąpi neutropenia (<1500 neutrofili/mm³), należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Do czasu znormalizowania się obrazu morfotycznego krwi wymagane są regularne badania hematologiczne.

Reakcje anafilaktoidalne

Takie reakcje występują głównie u pacjentów z nadwrażliwością. Z tego powodu metamizol powinien być stosowany u pacjentów z astmą i atopią z należytą ostrożnością (patrz punkt 4.3).

Środki ostrożności

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

Wybierając drogę podania należy wziąć pod uwagę, iż największe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej i (lub) anafilaktoidalnej związane jest z podaniem pozajelitowym.

Szczególnie zagrożeni wystąpieniem ciężkiej reakcji anafilaktycznej wywołanej metamizolem są pacjenci (patrz punkt 4.3):

- z astmą oskrzelową, zwłaszcza z towarzyszącym jej polipowatym zapaleniem nosa i zatok przynosowych,
- pacjenci z przewlekłą pokrzywką,
- pacjenci z nietolerancją alkoholu (objawiającą się kichaniem, wyciekami z nosa oraz znacznym zaczerwienieniem twarzy po spożyciu nawet niewielkiej ilości napoju alkoholowego). Nietolerancja alkoholu może być objawem nierozpoznanej wcześniej astmy indukowanej przez niesterydowe leki o działaniu przeciwzapalnym,
- pacjenci z nietolerancją barwników (np. tartrazyny) lub środków konserwujących (np. benzoesanu).

Przed podaniem metamizolu, należy poznać wywiad chorobowy pacjenta. U pacjentów, u których występuje ryzyko reakcji anafilaktycznej, metamizol może być stosowany tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do spodziewanych korzyści. Nawet jeżeli metamizol jest podawany po przeprowadzeniu tej analizy, niezbędny jest ścisły lekarski nadzór i gotowość do postępowania w przypadku wstrząsu.

Reakcje hipotensyjne

Podawanie metamizolu może niekiedy wywołać niedociśnienie (patrz również Działania niepożądane). Reakcje te są zależne od dawki i częściej występują po podaniu pozajelitowym. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia jest zwiększone:

- jeśli iniekcja dożylna jest szybka,
- u pacjentów z niedociśnieniem, ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, odwodnionych, niestabilnych hemodynamicznie lub początkowym okresem niewydolności krążenia,
- jeśli pacjent ma wysoką temperaturę ciała.

U tych pacjentów metamizol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i pod ścisłym nadzorem lekarza. Konieczne mogą być określone środki ostrożności (ustabilizowanie krążenia), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

U pacjentów, u których szczególnie należy unikać spadku ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z ciężką chorobą tętnic wieńcowych lub mózgowych, metamizol może być podany tylko przy jednoczesnej kontroli parametrów hemodynamicznych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, ze względu na ograniczoną szybkość wydalania, należy unikać wysokich dawek metamizolu.

Wstrzyknięcie dożylnie należy wykonać bardzo powoli (poniżej 1 ml/min), aby można było je przerwać w momencie wystąpienia pierwszych objawów reakcji anafilaktoidalnej i zminimalizować ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metamizol może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny oraz sulfonamidów. Jednoczesne stosowanie metamizolu z cyklosporyną może zmniejszyć stężenie cyklosporyny we krwi. Z tego powodu zaleca się, aby sprawdzać stężenie cyklosporyny we krwi. Barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO zwiększają działanie metamizolu. Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny może wywołać ciężką hipotermię. Jednoczesne stosowanie metamizolu i alkoholu może wpłynąć na farmakokinetykę obu substancji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w okresie ciąży.

Metamizolu nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Metamizol jest wydzielany do mleka kobiecego. Nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu metamizolu w zalecanych dawkach nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak po podaniu większych dawek, należy wziąć pod uwagę, iż może to wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, podczas wykonywania których istnieje ryzyko wypadku (szczególnie gdy lek podano dożylnie) zwłaszcza jeżeli wcześniej pacjent spożył alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych podana poniżej została sklasyfikowana w następujący sposób: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: Leukopenia

Bardzo rzadko: Agranulocytoza lub trombocytopenia

Agranulocytoza: objawy agranulocytozy obejmują gorączkę, dreszcze, ból gardła, trudności w przełykaniu, zakażenia jamy ustnej, nosa i gardła oraz narządów płciowych i okolicy odbytnicy. Objawy agranulocytozy mogą być nieznaczne u pacjentów stosujących antybiotyki. Natychmiastowe wstrzymanie stosowania leku jest kluczowe dla leczenia; z tego powodu w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z powyższych objawów leczenie należy natychmiast przerwać.

Trombocytopenia: objawia się zwiększoną skłonnością do krwawień i (lub) małymi czerwonymi lub fioletowymi wybroczynami na skórze lub błonach śluzowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nieznana: Odnotowano stany astmatyczne, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na aspirynę.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: Nudności, wymioty, podrażnienie żołądka, biegunka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: może wystąpić ostre pogorszenie się czynności nerek (ostra niewydolność nerek), zwłaszcza u chorych z istniejącą chorobą nerek, w niektórych przypadkach z białkomoczem, skąpomoczem lub bezmoczem.

Nieznana: w pojedynczych przypadkach może wystąpić śródmiąższowe zapalenie nerek.

Ze względu na obecność metabolitu w moczu, może on mieć czerwone zabarwienie oraz kwaśny odczyn.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Wysypka.

Nieznana: nadżerki na skórze i błonach śluzowych, zespół Stevens-Johnsona lub zespół Lyell'a.

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana: Niedociśnienie: może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego szczególnie w czasie podania dożylnego.

Przemijające niedociśnienie może czasami wystąpić w czasie lub po podaniu metamizolu w postaci wstrzyknięcia (bez innych objawów reakcji anafilaktycznej). W rzadkich przypadkach ciśnienie tętnicze krwi może być krytycznie niskie. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia zwiększa szybkie podanie dożylnie leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Metamizol może niekiedy wywołać reakcję anafilaktyczną, która może być ciężka i zagrażająca życiu. Taka reakcja może również wystąpić po kolejnym podaniu leku, nawet jeśli poprzednim nie towarzyszyły działania niepożądane. Reakcje na produkt leczniczy związane z metamizolem mogą wystąpić już w czasie wykonywania wstrzyknięcia lub kilka godzin później. Zazwyczaj występują one

po jednej godzinie po podaniu. Reakcje anafilaktyczne o mniejszej ciężkości mają zazwyczaj postać zmian na skórze lub błonach śluzowych (świąd, uczucie pieczenia, rumień, pokrzywka oraz obrzęk), duszność, oraz rzadko, zaburzeń żołądka i jelit. Reakcje o średnim nasileniu mogą przybrać ciężką postać, z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczyń i naczyń (w tym krtani), ostrym skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, niedociśnieniem (które poprzedzone jest wzrostem ciśnienia tętniczego krwi) oraz wstrząsem krążeniowym.

U pacjentów z astmą, uczulonych na analgetyki, reakcje te zazwyczaj objawiają się napadami astmy. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić ból i miejscowe odczyny, rzadko w postaci zapalenia żył.

Wstrząs anafilaktyczny: objawy ostrzegawcze to: zimne poty, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zawroty głowy, osłabienie, nudności, blednięcie skóry oraz duszność. Może im towarzyszyć obrzęk twarzy, świąd, ucisk w okolicy serca, kołatanie serca oraz uczucie zimna w kończynach.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: najważniejsze działania niepożądane dotyczą reakcji nadwrażliwości (agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, anemia, wstrząs anafilaktyczny, zmiany na skórze oraz błonach śluzowych). Te objawy mogą również wystąpić po kolejnym podaniu leku, nawet jeśli poprzednim nie towarzyszyły działania niepożądane.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Po ostrym przedawkowaniu zanotowano następujące objawy: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (spowodowane śródmiąższowym zapaleniem nerek), rzadziej objawy ze strony centralnego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki), spadek ciśnienia tętniczego krwi (który czasami może doprowadzić do wstrząsu) oraz zaburzenia rytmu serca (tachykardia).

W przypadku zastosowania większych dawek, wydalanie metabolitu (kwasu rubazonowego) może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Leczenie przedawkowania

Brak specyficznych odtrutek dla metamizolu. Możliwa jest próba ograniczenia dalszego wchłaniania substancji czynnej w organizmie poprzez detoksykację (np. płukanie żołądka) lub zmniejszenia wchłaniania (np. węgiel aktywowany).

Główny metabolit (4-N-metylo-amino-antypiryna) może być wydalony na drodze hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji oraz filtracji osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazolony, kod ATC: N02B B02

Metamizol jest niepowodującą uzależnienia, pochodną pirazonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Niektóre dane wskazują, że metamizol i jego główny metabolit (4-metylo-amino-antypiryna) działają prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metamizolu i jego pochodnych nie została całkowicie zbadana. Można przedstawić tylko następujące informacje:

Metamizol po podaniu doustnym hydrolizowany jest całkowicie do czynnej farmakologicznie 4-N-metyloantypiryny (MAA). Biodostępność MAA wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Podanie metamizolu równocześnie z jedzeniem nie wpływa znacząco na

jego farmakokinetykę.

Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA, ale w pewnym stopniu również jej metabolit, 4-aminoantypiryna (AA). Wartości pola pod krzywą (AUC) dla AA wynoszą około 25% wartości pola pod krzywą dla MAA. Metabolity 4-N-acetyloaminoantypiryna (AAA) i 4-N-formyloaminoantypiryna (FAA) są prawdopodobnie farmakologicznie nieaktywne. Z uwagi na to, iż farmakokinetyka wszystkich metabolitów ma charakter nieliniowy, konieczne są dodatkowe badania. Podczas krótkotrwałego leczenia gromadzenie się metabolitów ma niewielkie znaczenie kliniczne. Średnie wartości procentowe wiązania się z białkami osocza wynoszą 58% dla MAA, 48% dla AA, 18% dla FAA oraz 14% dla AAA.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi dla metamizolu około 14 minut. Około 96% znakowanej izotopem promieniotwórczym dawki wykrywane jest w moczu a około 6% w kale. Osiemdziesiąt pięć procent metabolitów z pojedynczej dawki doustnej wydanych jest z moczem. Trzy procent ($3\% \pm 1\%$) z tej grupy to MAA, $6\% \pm 3\%$ to AA, $26\% \pm 8\%$ to AAA oraz $23\% \pm 4\%$ to FAA. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 1 g metamizolu, klirens nerkowy wynosił $5 \text{ ml} \pm 2 \text{ ml/min.}$ dla MAA, $38 \text{ ml} \pm 13 \text{ ml/min.}$ dla AA, $61 \text{ ml} \pm 8 \text{ ml/min.}$ dla AAA oraz $49 \text{ ml} \pm 5 \text{ ml/min.}$ dla FAA. Osoczowy okres półtrwania to odpowiednio $2,7 \pm 0,5 \text{ h}$ dla MAA, $3,7 \pm 1,3 \text{ h}$ dla AA, $9,5 \pm 1,5 \text{ h}$ dla AAA oraz $11,2 \pm 1,5 \text{ h}$ dla FAA.

U pacjentów w podeszłym wieku pole pod krzywą (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 (wynosi około 10 godzin). Nie ma danych wskazujących na zwiększenie okresu półtrwania AA oraz AAA.

Informacje dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Dostępne dane wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Minimalna dawka letalna (LD) po podaniu doustnym metamizolu u myszy i szczurów wynosi około 4000 mg/kg masy ciała; po podaniu dożylnym około 2300 mg metamizolu na kg/masy ciała lub 400 mg MAA na kg/masy ciała. Objawy toksyczności to przyspieszenie oddechu, uspokojenie oraz drgawki, które poprzedzają śmierć.

Przewlekła toksyczność

Wstrzyknięcia dożylnie były tolerowane przez 4 tygodnie przez szczury (150 mg/kg masy ciała na dobę) oraz psy (50 mg/kg masy ciała na dobę).

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na szczurach i psach trwały 6 miesięcy. Stosowane dawki dobowe 300 mg/kg masy ciała u szczurów oraz 100 mg/kg masy ciała u psów nie wywołały objawów zatrucia. Większe dawki powodowały chemiczne zmiany w osoczu oraz hemosyderozę wątroby oraz śledziony. Zanotowano 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 barwników fluorescencyjnych firmy Hoechst, nie wykazano działania mutagennego.

Rakotwórczość

W badaniach trwających przez całe życie szczurów oraz badaniach NMRI szczurów nie udowodniono działania rakotwórczego metamizolu.

Toksyczność dla rozmnażania

Brak badań toksyczności dla rozmnażania na szczurach. Nie można wykluczyć teratogenicznego potencjału metamizolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczać za pomocą 5% roztworu glukozy, 0,9% roztworu NaCl lub roztworu Ringera. Jednak po rozcieńczeniu, ze względu na ograniczoną stabilność, roztwory te powinny zostać natychmiast podane.

Z uwagi na możliwość wystąpienia niezgodności, nie zaleca się jednoczesnego podawania roztworu metamizolu z innymi produktami leczniczymi w postaci iniekcji.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z oranżowego szkła (typu I) umieszczone w formie z PVC, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 ampulek po 2 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SANITAS, AB
Veiverių str. 134 B
LT-46352 Kaunas
Litwa

8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

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