

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyralgin, 0,5 g/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka 2 ml zawiera 1 g soli metamizolu sodowego (*Metamizolum natriicum*).

1 ampułka 5 ml zawiera 2,5 g soli metamizolu sodowego (*Metamizolum natriicum*).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań 1 g/2 ml.

Roztwór do wstrzykiwań 2,5 g/5 ml.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o dużym nasileniu.

Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat (o masie ciała powyżej 53 kg)

Jednorazowa dawka wynosi 0,5- 1g (1 ml - 2 ml), podawana dożylnie lub domięśniowo. W razie konieczności można podać dawkę jednorazową wynoszącą 2,5 g (5 ml), jednak ze względu na możliwość zmniejszenia ciśnienia krwi należy zachować ostrożność. Jednorazową dawkę można podawać w razie konieczności, co 6-8 godzin.

Maksymalna dawka dobową wynosi 5 g (10 ml).

Dzieci

Jedynym wskazaniem u dzieci jest ciężka, zagrażająca życiu gorączka, kiedy inne leki przeciwgorączkowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Lek należy stosować tak krótko, jak to jest tylko możliwe.

Masa ciała	Droga podania	Dawka jednorazowa
9-15 kg	<i>im.</i> lub <i>iv.</i>	0,2-0,5 ml
16-23 kg	<i>im.</i> lub <i>iv.</i>	0,3-0,8 ml
24-30 kg	<i>im.</i> lub <i>iv.</i>	0,4-1,0 ml
31-45 kg	<i>im.</i> lub <i>iv.</i>	0,5-1,0 ml
46-53 kg	<i>im.</i> lub <i>iv.</i>	0,8-1,8 ml

Jednorazową dawkę można podawać w razie konieczności, co 6-8 godzin.

Aby zmniejszyć ryzyko wstrząsu anafilaktycznego w czasie podawania leku drogą dożylną należy

zachować następujące środki ostrożności:

- przed podaniem roztwórn należy ogrzać do temperatury ciała;
- wstrzyknięcie dożylné należy wykonywać bardzo powoli (500 mg/1 min.).

Przed podaniem dożylnym zaleca się wcześniejsze rozcieńczenie leku w stężeniu 1:10 (amp. 2 ml w 20 ml, amp. 5 ml w 50 ml).

Produkt leczniczy można rozcieńczać roztworem glukozy 5%, roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem Ringera.

Po rozcieńczeniu może nastąpić zmiana i (lub) pogłębienie zabarwienia w kierunku barwy żółtej, bez zmiany właściwości leku.

Metamizolu nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawkce.

Leżąca pozycja pacjenta w i stałe kontrolowanie ciśnienia krwi, częstości bicia serca oraz częstości oddechu ułatwia wczesne rozpoznanie wstrząsu anafilaktycznego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirazonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwłaszcza objawiająca się astmą, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką, nieżytem nosa.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość).

Ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa.

Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Nie stosować z innymi lekami z grupy pochodnych pirazonu (aminofenazon, fenylobutazon, oksyfenbutazon).

Nie stosować u dzieci poniżej 1. roku życia.

Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat stosować ostrożnie:

- u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi mniejszym niż 100 mm Hg lub z niewydolnością serca;

- u pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby, w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy;

- u pacjentów z astmą oskrzelową, w szczególności jeśli towarzyszy jej polipowate zapalenie błony śluzowej nosa i zatok.

Stosowanie produktu leczniczego w dużych dawkach lub długotrwale zwiększa ryzyko agranulocytozy, dlatego nie należy go stosować dłużej niż 7 dni.

W przypadku konieczności długotrwałego stosowania należy kontrolować obraz krwi, gdyż metamizol może powodować uszkodzenie szpiku kostnego.

Należy poinstruować pacjenta, by w razie wystąpienia objawów agranulocytozy, np. podwyższonej temperatury ciała połączonej z bólem gardła i owrzodzeniami w jamie ustnej natychmiast odstawił produkt i skontaktował się z lekarzem.

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej, np. duszności, obrzęku języka, obrzęku naczynioruchowego, wysypki czy pokrzywki natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metamizol nasila działanie przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów przeciwbakteryjnych.

Metamizol może zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy krwi.
Barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO zwiększają działanie metamizolu.
Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny może wywołać ciężką hipotermię.
Picie alkoholu podczas stosowania metamizolu może wpłynąć na farmakokinetykę obu ksenobiotyków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano teratogenne działanie metamizolu w badaniach na zwierzętach i obserwowano zmniejszenie się wydalania metabolitów metamizolu z krwi w czasie ciąży i laktacji.
Stosowanie metamizolu w czasie ciąży zwiększa ryzyko rozwoju guza Wilmsa u potomstwa.
Nie dopuszcza się stosowania metamizolu w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować metamizolu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych o przeciwwskazaniach do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów 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	($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, małopłytkowość. Te reakcje są przypuszczalnie uwarunkowane immunologicznie. Mogą wystąpić także u osób, u których metamizol był wcześniej stosowany bez powikłań.

Pojedyncze doniesienia wskazują, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy może się zwiększyć w przypadku podawania metamizolu przez okres dłuższy niż jeden tydzień.

Do typowych objawów agranulocytozy należą wysoka gorączka, dreszcze, bóle gardła, trudności w połykaniu oraz stany zapalne błony śluzowej jamy ustnej, nosa, gardła, narządów płciowych i odbytnicy. U pacjentów otrzymujących antybiotyki te objawy mogą mieć niewielkie nasilenie. Węzły chłonne oraz śledziona mogą pozostać bez zmian lub być tylko nieznacznie powiększone. Opadanie krwinek czerwonych jest znacznie przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub zanikają całkowicie. Zwykle, lecz nie zawsze, występują prawidłowe wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów agranulocytozy należy natychmiast przerwać podawanie preparatu i skontrolować obraz krwi. Ważne jest aby nie odkładać decyzji o przerwaniu leczenia oczekując na wyniki badań laboratoryjnych, jeśli dojdzie do nieoczekiwanego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta i gorączka nie ustępuje oraz gdy pojawią się kolejne lub nasilone bóle związane z zapaleniem błony śluzowej, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: osutka polekowa.

Rzadko: zmiany skórne grudkowo-plamkowe.

Mogą wystąpić także reakcje anafilaktoidalne i anafilaktyczne, szczególnie po podaniu dożylnym. Reakcje te mogą rozwijać się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu, występują jednak przeważnie w pierwszej godzinie po podaniu.

Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych (jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność i – rzadziej – zaburzenia żołądka i jelit. Takie łżej przebiegające odczyny mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (także w obrębie krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy poprzedzonym jego wzrostem).

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji anafilaktycznej natychmiast odstawił preparat i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

U pacjentów z zespołem astmy aspirynowej nietolerancja metamizolu objawia się typowo napadami astmy.

Bardzo rzadko: napad astmy, zespół Stevens-Johnsona lub Lyella, wstrząs.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: podczas lub po podaniu preparatu mogą wystąpić reakcje hipotensyjne, które prawdopodobnie są uwarunkowane farmakologicznie, i nie towarzyszą im objawy reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Mogą prowadzić one do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Szybkie podanie dożylnie zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia niedociśnienia.

W przypadku bardzo wysokiej gorączki może wystąpić, zależne od dawki, krytyczne zmniejszenie ciśnienia krwi bez objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: może wystąpić nagle pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz oraz ostra niewydolność nerek. Może wystąpić również śródmiąższowe zapalenie nerek.

Działania niepożądane, których częstość występowania nie została określona.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, uszkodzenie szpiku, niekiedy kończące się zgonem.

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej wywołuje hemolizę krwinek.

Zaburzenia układu nerwowego

Bóle i zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, bóle brzucha, podrażnienie żołądka, biegunka, suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek metamizolu wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po podaniu metamizolu w iniekcji może występować ból w miejscu wstrzyknięcia i odczyny miejscowe, a w bardzo rzadkich przypadkach zapalenie żył.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono wielkości dawki toksycznej dla człowieka. Maksymalna dawka dobową wynosi 5 g/dobę dla wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych.

Pochodne pirazonu w dużych dawkach działają pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy.

Objawy przedawkowania

Mogą wystąpić zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia słuchu, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki toniczno-kloniczne czy zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca (tachykardia). Przedawkowanie metamizolu może spowodować także bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforacje, uszkodzenie komórek wątrobowych, martwicę cewek nerkowych oraz alergiczny skurcz oskrzeli. Odnotowano przypadki wystąpienia wysypki, pokrzywki, obrzęku, złuszczonego zapalenia oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Istnieje także możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych np. leukopenii, trombocytopenii, uszkodzenia szpiku, niedokrwistości aplastycznej.

Po przyjęciu dużych dawek metamizolu mogą wystąpić drgawki i śpiączka. Objawy te mogą wystąpić już po upływie 10 minut.

W piśmiennictwie były opisane przypadki zatrucia metamizolem po przyjęciu doustnym dawki powyżej 10 g.

Leczenie przedawkowania

W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Większość podanej dawki metamizolu (około 90%) wydalana jest z moczem w postaci metabolitów.

W razie zatrucia można zastosować forsowaną diurezę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; pirazonony.

Kod ATC: N02BB02

Metamizol jest pochodną pirazonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym.

Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Wyniki badań 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

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.

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

Należy zwrócić uwagę, że farmakokinetyka wszystkich metabolitów ma charakter nieliniowy. Nie jest znane znaczenie kliniczne tego zjawiska. Podczas krótkotrwałego leczenia gromadzenie się metabolitów ma niewielkie znaczenie.

Metamizol przechodzi przez barierę łożyskową. Metabolity metamizolu przenikają do mleka matki. Z białkami osocza MAA wiąże się w 58%, AA w 48%, FAA w 18% a AAA w 14%.

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.

U pacjentów w podeszłym wieku AUC wzrasta 2-3 – krotnie. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki doustnej zwiększa się około trzykrotnie, podczas gdy dla AA i AAA – w innym stopniu. U tych pacjentów powinno się unikać stosowania dużych dawek leku.

Dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno się więc unikać stosowania dużych dawek.

Biodostępność

Przeprowadzone badanie biodostępności roztworu podanego domięśniowo u 12 osób wykazało w porównaniu do preparatu referencyjnego (podanie dożylnie w ciągu 2 minut) dla 4-MAA:

	Podanie <i>im.</i> (1 g)	Podanie <i>iv.</i> (1 g)
Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) [mg/l]	11,4±3,12	62,1±15,9
Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) [h]	1,67±0,69	0,09±0,02
Powierzchnia pod krzywą stężenie/czas (AUC) [mg h/l]	64,1±14,8	67,8±16,1

Wartości podane jako średnie i odchylenia standardowe

Całkowita dostępność biologiczna roztworu podanego domięśniowo mierzona jako AUC dla stężenia w surowicy 4-MAA wynosi 87%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metamizol nie wykazuje działania mutagennego. Nie wykazuje również działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metamizolu nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku, 5 ampulek o pojemności 2 ml lub 5 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2056

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.1963 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.06.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.06.2013 r.