

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixalzina, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*).

Każda ampułka 2 ml zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Każda ampułka 5 ml zawiera 2500 mg metamizolu sodowego jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 32,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Nie zawiera widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pixalzina jest wskazany w

- silnym ostrym i przewlekłym bólu.
- wysokiej gorączce, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na produkt leczniczy Pixalzina. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i (lub) gorączki.

Przy wyborze drogi podania należy wziąć pod uwagę, iż podawanie pozajelitowe związane jest z wysokim ryzykiem reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej. Podanie doustne jest zwykle wystarczające do uzyskania zadowalającego działania przeciwbólowego. Jedynie w przypadku, gdy podanie doustne nie jest wskazane (np. podczas wymiotów, zaburzeń połykania itp.), zaleca się podanie dożylnie lub domięśniowo.

Metamizolu nie wolno podawać pozajelitowo pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnym hemodynamicznie.

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 14 lat, pojedynczej dawka metamizolu wynosząca 8-16 mg na kg masy ciała może być podawana. W przypadku gorączki u dzieci, dawka metamizolu wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała jest na ogół wystarczająca. Dorośli i młodzież w wieku od 15 lat (o masie ciała > 53 kg) mogą przyjmować do 1 000 mg metamizolu w pojedynczej dawce do 4 razy na dobę, w odstępach 6-8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 4 000 mg. Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 minut od podania pozajelitowego.

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

Masa ciała	Wiek	Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobowa	
		ml	mg	ml	mg
kg	miesiące/lata				
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

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.

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.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie - patrz tabela powyżej.

Produkt leczniczy Picalzina jest podawany niemowlętom, dzieciom i młodzieży dożylnie lub domięśniowo.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego, domięśniowego.

Należy upewnić się, że w przypadku wystąpienia pierwszych objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej (patrz punkt 4.8) można przerwać podawanie i zminimalizować ryzyko wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej. Podczas podania pozajelitowego pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej i pod ścisłym nadzorem lekarza. Ponadto, aby zapobiec reakcjom hipotensyjnym, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli, to jest nie więcej niż 1 ml (500 mg metamizolu) na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pirazolony (np. fenazon, propyfenazon) lub pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksyfenbutazon), dotyczy to również pacjentów, u których np. wystąpiła agranulocytozy lub ciężka reakcja skórna po zastosowaniu tych substancji (patrz punkty 4.4 i 4.8); lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po chemioterapii) lub zaburzenia hematopoezy;
- Pacjenci z rozpoznaniem zespołem astmy analgetycznej lub rozpoznaną nietolerancją na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką, obrzękiem naczyńworuchowym, tj. pacjenci, którzy reagują skurczem oskrzeli lub innymi rodzajami reakcji anafilaktoidalnych (np. pokrzywka, nieżyt nosa, obrzęk naczyńoruchowy) na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy);
- Ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wywołania napadów porfirii).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz sekcja 4.6)

- Produktu leczniczego Píxalzina nie wolno podawać pozajelitowo pacjentom z niedociśnieniem lub zaburzeniami krążenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza

Agranulocytoza wywołana metamizolem jest zaburzeniem o podłożu immunologiczno-alergicznym trwającym co najmniej tydzień. Reakcje te występują bardzo rzadko, mogą być poważne i zagrażające życiu, a nawet prowadzić do śmierci pacjenta. Nie są zależne 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: gorączka, dreszcze, ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej.

W przypadku wystąpienia neutropenii (< 1500 neutrofilów / mm^3) należy natychmiast przerwać leczenie i niezwłocznie wykonać pełną morfologię krwi. Należy monitorować liczbę krwinek aż do momentu powrotu do pierwotnych wartości.

Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać pełną morfologię krwi, aż sytuacja się unormuje. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zgłosił się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią oznaki choroby i objawy (np. ogólnie złe samopoczucie, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, bladość), które wskazują na dyskrację krwi.

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).

Ciężkie reakcje skórne

Podczas leczenia metamizolem notowano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, od ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielanie 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).

Reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne

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

Ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktoidalnych na metamizol jest znacznie podwyższone u pacjentów z:

- zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3).
- astmą oskrzelową, szczególnie przy jednoczesnym występowaniu zapalenia zatok przynosowych i polipów w nosie.
- przewlekłą pokrzywką.
- nietolerancją lub nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub konserwanty (np. benzoesany).
- nietolerancją alkoholu. Tacy pacjenci reagują nawet na niewielkie ilości napojów alkoholowych takimi objawami, jak kichanie, łzawienie oczu i silne zaczerwienienie twarzy. Taka nietolerancja alkoholu może wskazywać na nierozpoznany wcześniej zespół astmy analgetycznej (patrz punkt 4.3).

Przed podaniem metamizolu należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, metamizol należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu potencjalnego ryzyka w stosunku do oczekiwanych korzyści. Jeśli w takich przypadkach podawany jest metamizol, pacjenta należy objąć ścisłą obserwacją medyczną oraz zapewnić dostępność pomocy doraźnej.

Izolowane reakcje hipotensyjne

Metamizol może powodować reakcje hipotensyjne (patrz punkt 4.8). Reakcje te mogą być zależne od dawki. Jest to bardziej prawdopodobne w przypadku podania pozajelitowego niż doustnego.

Ryzyko takich reakcji jest również zwiększone:

- jeśli podanie dożylnie jest zbyt szybkie.
- u pacjentów np. z występującym wcześniej niedociśnieniem tętniczym, zmniejszoną objętością krwi lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia;
- u pacjentów z wysoką gorączką.

W związku z tym u takich pacjentów należy starannie ustalić wskazania i ściśle ich monitorować. Środki zapobiegawcze (np. ustabilizowanie krążenia) mogą być konieczne, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych.

U pacjentów, u których należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. u pacjentów z ciężką chorobą niedokrwinną serca lub z istotnym zwężeniem naczyń mózgowych, metamizol może być podawany wyłącznie pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów hemodynamicznych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek 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 (patrz punkt 4.8), można przerwać podawanie i zminimalizować ryzyko wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej. Podawanie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli (nie więcej niż 1 ml na minutę).

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, dyskrazje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby o 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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych metamizolem zgłaszano wpływ na wyniki badań laboratoryjnych i diagnostycznych opartych na reakcji Trindera lub reakcjach podobnych do reakcji Trindera (np. oznaczenie poziomu kreatyniny, triglicerydów, cholesterolu HDL lub kwasu moczowego w surowicy).

Produkt leczniczy Pixalzina zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera 32,7 mg sodu w 1 ml co odpowiada 1,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie metamizolu z metotreksatem może zwiększać hematotoksyczność metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Metamizol może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego (ASA) na agregację trombocytów. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując metamizol u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małych dawkach w celu ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

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.

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 dotyczących 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 metamizolu w trzecim trymestrze ciąży wiąże się ze szkodliwym wpływem na płód (zaburzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), dlatego stosowanie metamizolu jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W razie niezamierzonego podania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy skontrolować płyn owodniowy i przewód tętniczy w badaniu ultrasonograficznym i echokardiograficznym. Metamizol przenika przez barierę łożyskową. U zwierząt metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie wykazał działania teratogennego (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 wylewanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

Płodność

Dane kliniczne nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano zaburzenia koncentracji i zdolności do 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 stosowania w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uszeregowane pod względem częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); Bardzo rzadko ($<1/10000$); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Niedokrwistość aplastyczna ¹ Agranulocytoza i pancytopenia, w tym przypadki zakończone śmiercią ¹ Leukopenia ¹ Trombocytopenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny ² Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne ² Zmiany skórne i w obrębie błon śluzowych (świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność, i rzadziej zaburzenia żołądkowo-jelitowe ³
Zaburzenia serca	Nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Reakcje hipotensyjne ⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Krwawienia z przewodu pokarmowego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
	Częstość nieznana	Rumień trwały polekowy Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN) ⁵ Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) ⁵
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Pogorszenie czynności nerek ⁶
	Nieznana	Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania	Nieznana	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁷

¹ Te reakcje uważa się za reakcje o podłożu immunologicznym. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań.

Agranulocytoza charakteryzuje się stanami zapalnymi błon śluzowych (np. jamy ustnej i gardła, odbytnicy, narządów płciowych), bólem gardła, gorączką (utrzymującą się lub nawracającą). U pacjentów otrzymujących antybiotyki typowe objawy agranulocytozy mogą mieć niewielkie nasilenie. Obrzęk węzłów chłonnych lub śledziony jest niewielki lub nie występuje wcale.

Opadanie krwinek czerwonych jest znacznie przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub są one całkowicie nieobecne. Zwykle, choć nie w każdym przypadku, wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi są prawidłowe (patrz punkt 4.4).

Do typowych objawów trombocytopenii zalicza się zwiększoną skłonność do krwawienia oraz występowanie wybroczyn na skórze lub błonach śluzowych.

² Te reakcje mogą być ciężkie i zagrażać życiu, a w niektórych przypadkach nawet mogą zakończyć się zgonem. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań. Reakcje te mogą rozwinąć się bezpośrednio lub kilka godzin po podaniu metamizolu, jednak przeważnie występują w pierwszej godzinie po zastosowaniu.

³ Takie łagodne reakcje mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (w tym obrzękiem krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy również poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem krążeniowym. U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej nietolerancja zazwyczaj objawia się napadem astmy.

⁴ Mogą one być pochodzenia farmakologicznego i nie towarzyszą im inne objawy reakcji

anafilaktoidalnej lub anafilaktycznej. Taka reakcja rzadko prowadzi do poważnego spadku ciśnienia krwi. Szybkie wstrzyknięcie dożylnie może zwiększyć ryzyko wystąpienia takiej reakcji hipotensyjnej.

5 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).

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

7 W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić ból i reakcje miejscowe. Mogą one czasami obejmować zapalenie żył.

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

Po ostrym przedawkowaniu zgłaszano takie objawy jak: nudności, wymioty, ból brzucha, pogorszenie czynności nerek i (lub) ostrą niewydolność nerek (np. w postaci śródmiąższowego zapalenia nerek) i rzadziej objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki) oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi, który może prowadzić do wstrząsu i tachykardii. Po przyjęciu bardzo dużych dawek, wydalanie kwasu rubazonowego może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znana specyficzna odtrutka na metamizol. Krótco po przyjęciu metamizolu można próbować ograniczyć wchłanianie leku za pomocą podstawowych środków detoksykacyjnych (np. płukanie żołądka) lub środków zmniejszających absorpcję (podanie węgla aktywnego). Główny metabolit (4-N-metyloaminoantypiryna) można wyeliminować za pomocą hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

Leczenie intoksykacji i zapobieganie ciężkim powikłaniom może wymagać zastosowania ogólnej i specjalistycznej opieki medycznej na oddziale intensywnej terapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolizm

Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA oraz w pewnej mierze 4-aminoantypiryna (AA). Wartości AUC dla AA stanowią około 25% wartości AUC dla MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantypiryny (AAA) i N-4-formyloaminoantypiryny (FAA) nie mają działania klinicznego.

Dystrybucja

Metamizol przenika przez łożysko. Metabolity metamizolu są wydzielane do mleka kobiecego. Wiązanie z białkami wynosi: 58% dla MAA, 48% dla AA, 18% dla FAA i 14% dla AAA.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol ulega szybkiej hydrolizie do aktywnego metabolitu 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), którego biodostępność wynosi około 90% i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie metamizolu.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi dla metamizolu około 14 minut. Około 96% oznakowanej radioaktywnie dawki dożylnej wydalane jest z moczem i około 6% z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Należy zauważyć, że farmakokinetyka wszystkich metabolitów 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 wieku podeszłym narażenie (AUC) wzrasta 2-3 krotnie.

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. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

Zaburzenia czynności nerek

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 należy unikać stosowania dużych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Minimalne LD metamizolu u myszy i szczurów po podaniu dożylnym wynosi około 2 300 mg/kg lub 400 mg MAA na kg masy ciała. Objawami zatrucia były przyspieszony oddech, sedacja oraz drgawki poprzedzające zgon.

Przewlekła toksyczność

Wstrzyknięcia dożylna 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/kg masy ciała u szczurów oraz 100 mg/kg masy ciała u psów nie wywoływały żadnych 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 reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas siarkowy 10%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metamizolu nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brązowa ampułka o pojemności 2 ml wykonana ze szkła borokrzemowego, o obojętnym odczynie hydrolitycznym typu I, oznaczona szarym punktem przerwania i 2 zielonymi pierścieniami identyfikacyjnymi, zawiera 2 ml leku Pixalzina.

Brązowa ampułka o pojemności 5 ml wykonana ze szkła borokrzemowego, o obojętnym odczynie hydrolitycznym typu I, oznaczona szarym punktem przerwania i 2 zielonymi pierścieniami identyfikacyjnymi, zawiera 5 ml leku Pixalzina.

Wielkości opakowań:

Ampułki 2 ml: 5, 10, 100 ampułek.

Ampułki 5 ml: 5, 10 ampułek.

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 z 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem chlorku sodu lub z roztworem Ringera.

Ponieważ stabilność tego rodzaju mieszanin jest ograniczona, należy je podawać natychmiast po przygotowaniu.

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 28519

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