CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vemonis Intense, 400 mg + 60 mg + 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg metamizolu sodu (*Metamizolum natricum)* w postaci metamizolu sodowego jednowodnego, 60 mg kofeiny (*Coffeinum)* oraz 40 mg drotaweryny chlorowodorku (*Drotaverini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda tabletka powlekana zawiera:
- 116,76 mg laktozy jednowodnej;
- 27,6 mg sodu;
- 0,68 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Biała lub prawie biała, owalna, z wygrawerowanym napisem „40” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vemonis Intense jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych do objawowego leczenia:
• bólu różnego pochodzenia o dużym nasileniu
• bólów związanych ze stanami skurczowymi mięśni gładkich:
- układu moczowo - płciowego (kolka nerkowa, bolesne miesiączkowanie),
- przewodu pokarmowego (kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego),
- dróg żółciowych (zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie przewodów żółciowych),
gdy zastosowanie innych leków jest przeciwwskazane lub nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O dawce decyduje nasilenie bólu oraz indywidualna reakcja na Vemonis Intense. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu.

Dawkowanie
Dorośli
Zalecana dawka dla dorosłych w razie konieczności to 1 lub 2 tabletki (co odpowiada 400 lub 800 mg metamizolu sodu, 60 lub 120 mg kofeiny oraz 40 lub 80 mg drotaweryny chlorowodorku) dwa lub trzy razy na dobę, nie częściej niż co 6-8 godzin. Maksymalna dawka dobowa to 6 tabletek (co odpowiada 2 400 mg metamizolu sodu, 360 mg kofeiny oraz 240 mg drotaweryny chlorowodorku). Gdy objawy nie ustąpią po 3-5 dniach stosowania produktu Vemonis Intense lub gdy mimo przyjęcia produktu objawy nasilają się, pacjent niezwłocznie powinien udać się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.3.

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni oraz pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny (patrz też punkt 4.3)

U osób w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny dawkę metamizolu należy zmniejszyć ze względu na możliwość wydłużenia czasu eliminacji z organizmu produktów metabolizmu metamizolu.

U osób w podeszłym wieku ze złym ogólnym stanem zdrowia i zmniejszonym klirensem kreatyniny, zaleca się stosowanie niższej dawki drotaweryny z powodu wolnego metabolizmu tej substancji czynnej.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek (patrz też punkt 4.3)
W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji metamizolu jest zmniejszona, dlatego należy unikać wielokrotnego podawania dużych jego dawek. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki metamizolu, gdy produkt stosowany jest przez krótki czas. Dotychczasowe doświadczenia związane z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby i nerek są niewystarczające.

Sposób podawania
Doustnie. Tabletki przyjmuje się popijając dostateczną ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona w wywiadzie agranulocytoza indukowana przez metamizol, inne pirazolony lub pirazolidyny;
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego lub choroby układu krwiotwórczego;
- Nadwrażliwość na metamizol, kofeinę, drotawerynę, pochodne pirazolonu (np. fenazon, propyfenazon) i pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksyfenbutazon) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Astma lub nietolerancja występujące po stosowaniu leków przeciwbólowych, takich jak salicylany, paracetamol, diklofenak, ibuprofen, indometacyna czy naproksen, w wywiadzie, objawiające się np. skurczem oskrzeli, pokrzywką, katarem, obrzękiem naczynioruchowym;
- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby;
- Ciężka niewydolność serca;
- Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia;
- Porfiria;
- Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej;
- Niedokrwistość;
- Wiek poniżej 18 lat;
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- Nadwrażliwość na soję lub orzeszki ziemne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metamizol

Agranulocytoza

Leczenie metamizolem może powodować agranulocytozę, która może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Może wystąpić nawet jeśli metamizol był podawany wcześniej bez powikłań.

Agranulocytoza wywołana metamizolem jest idiosynkratycznym działaniem niepożądanym. Nie zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia, nawet niedługo po zaprzestaniu stosowania metamizolu.

Pacjentów należy poinstruować, aby przerwali leczenie i natychmiast zwrócili się po pomoc lekarską w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących agranulocytozę (np. gorączka, dreszcze, ból gardła i bolesne zmiany błony śluzowej, zwłaszcza w jamie ustnej, nosie i gardle lub w okolicy narządów płciowych lub odbytu).

Jeśli metamizol jest przyjmowany na gorączkę, niektóre objawy rozwijającej się agranulocytozy mogą pozostać niezauważone. Podobnie objawy mogą być również maskowane u pacjentów otrzymujących antybiotyki.

W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących agranulocytozę należy natychmiast wykonać pełną morfologię krwi (w tym morfologię krwi z rozmazem) i przerwać leczenie do czasu uzyskania wyników. W przypadku potwierdzenia agranulocytozy, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia (patrz punkt 4.3).

Małopłytkowość
W razie wystąpienia objawów małopłytkowości, pacjent natychmiast powinien odstawić produkt i skontaktować się z lekarzem.

Pancytopenia
W przypadku wystąpienia pancytopenii, należy natychmiast przerwać leczenie i monitorować morfologię krwi tak długo aż wróci ona do normy.
Pacjent powinien niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli podczas stosowania produktu leczniczego wystąpią objawy sugerujące zaburzenie funkcjonowania układu krwiotwórczego (takie jak złe samopoczucie, zakażenie, uporczywa gorączka, siniaki, krwawienie, bladość) (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne
Podczas leczenia metamizolem zgłaszano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym pęcherzowy rumień wielopostaciowy, czyli Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka, czyli Zespół Lyella (TEN) i reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogącymi 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 i nie wznawiać leczenia produktem leczniczym Vemonis Intense. Pacjenci powinni także niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Produkt leczniczy Vemonis Intense nie powinien być stosowany przez pacjentów z nadwrażliwością na składniki tego produktu (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne (patrz też punkt 4.8)
Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, np. duszności, obrzęku języka, obrzęku naczynioruchowego, wysypki czy pokrzywki natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na metamizol są także narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktoidalną na metamizol są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na nieopioidowe leki przeciwbólowe.

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu zawierającego metamizol jest znacznie podwyższone u pacjentów:
- z astmą lub nietolerancją związaną z przyjmowaniem niektórych leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.3) objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, w szczególności jeśli towarzyszy jej polipowate zapalenie błony śluzowej nosa i zatok;
- z astmą oskrzelową, szczególnie przy jednoczesnym występowaniu zapalenia zatok

przynosowych i polipów w nosie;
- z przewlekłą pokrzywką;
- z nietolerancją niektórych barwników (np. tartrazyna) lub konserwantów (np. benzoesany);
- z nietolerancją alkoholu objawiającą się kichaniem, łzawieniem oczu i silnym zaczerwienieniem twarzy w reakcji nawet na niewielkie ilości alkoholu; może to wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę związaną z przyjmowaniem niektórych leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z uczuleniem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Dlatego podczas stosowania metamizolu zaleca się zachować szczególną ostrożność u pacjentów z astmą lub atopią.

Pacjentom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych metamizol wolno podawać tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli zajdzie taka konieczność należy podawać go w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej, z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku.

Działanie hipotensyjne (patrz też punkt 4.8)
Metamizol może działać hipotensyjnie. Działanie to jest prawdopodobnie zależne od dawki i częstsze w podaniu pozajelitowym dawki. Ryzyko wystąpienia poważnego niedociśnienia wzrasta w przypadku:
- pacjentów z wcześniej występującym niskim ciśnieniem krwi, utratą objętości płynów ustrojowych, odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub niewydolnością krążenia;
- pacjentów z wysoką gorączką.

U tych pacjentów należy rozważyć konieczność podania produktu Vemonis Intense, a w razie zastosowania prowadzić ścisły nadzór. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

Polekowe uszkodzenie wątroby (patrz też punkt 4.8)
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 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-alergicznego.
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.

Osoby w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni, pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.
Patrz punkt 4.2 i 4.3.

Drotaweryna
Należy zachować ostrożność podczas stosowania drotaweryny u pacjentów z niedociśnieniem i u kobiet w ciąży. Nie należy stosować drotaweryny w czasie porodu (patrz punkt 4.6).

Kofeina
Biorąc pod uwagę zawartość kofeiny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z powodu ryzyka wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.
Należy unikać nadmiernego spożywania kofeiny (np. kawy, herbaty i niektórych innych napojów) w trakcie przyjmowania tego produktu (objawy w punkcie 4.9).

Produktu nie należy stosować tuż przed pójściem spać.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza
Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Produkt leczniczy zawiera 27,6 mg sodu w każdej tabletce, co odpowiada 1,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Lecytyna sojowa
Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Nie stosować tego produktu w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z metamizolem
- *Metotrekast* – metamizol może zwiększać toksyczność metotreksatu względem szpiku kostnego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego też, należy unikać jednoczesnego stosowania metotreksatu i produktu leczniczego Vemonis Intense.
- *Kwas acetylosalicylowy* – metamizol może zmniejszać działanie antyagregacyjne niskich dawek kwasu acetylosalicylowego względem płytek krwi. Pacjenci przyjmujący niskie dawki kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób serca powinni stosować produkt leczniczy Vemonis Intense z zachowaniem ostrożności.
- *Bupropion* – metamizol może zmniejszać stężenie bupropionu we krwi. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Vemonis Intense i bupropionu.

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących:
Metamizol może indukować enzymy metabolizujące, w tym CYP2B6 i CYP3A4.
Jednoczesne podawanie metamizolu i bupropionu, efawirenzu, 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.

Związane z kofeiną
- *Leki metabolizowane przez wątrobę* – kofeina może powodować wzrost ich stężenia we krwi.
- *Salicylany* – kofeina może zwiększać ich wchłanianie.
- *Cymetydyna, doustne środki antykoncepcyjne, cyprofloksacyna i enoksacyna, meksyletyna* – leki te mogą zwiększać stężenie kofeiny we krwi.
- *Środki zwiotczające mięśnie* – niektóre środki zwiotczające mięśnie blokują metabolizm kofeiny, dlatego też łączne stosowanie produktu Vemonis Intense z tymi lekami nie jest zalecane.
- *Nikotyna* – zwiększa wydalanie kofeiny.
- *Disulfiram, etynyloestradiol* – mogą zwiększać efekt działania kofeiny.

Związane z drotaweryną
- *Lewodopa* – efekt działania lewodopy może zostać zmniejszony, dlatego też podczas jednoczesnego stosowania Vemonis Intense i lewodopy drżenia i sztywność mogą ulec pogorszeniu u pacjentów z chorobą Parkinsona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Metamizol
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 przewód 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).

Kofeina
W oparciu o badania na zwierzętach, kobietom ciężarnym zaleca się ograniczenie spożycia kofeiny i napojów zawierających kofeinę do minimum. Wyniki badań nad wpływem umiarkowanych dawek kofeiny na zwiększenie ryzyka spontanicznej aborcji i nagłego zgonu dziecka były sprzeczne. Badania wykazały, że zwiększone spożycie kofeiny wiąże się ze wzrostem masy urodzeniowej dziecka, ale tylko u kobiet palących. Nie można jednoznacznie określić, czy spożycie kofeiny w okresie ciąży wiąże się z ryzykiem uszkodzenia lub utraty płodu.

Drotaweryna
Ze względu na brak wystarczających badań, produkt leczniczy można stosować u pacjentek w okresie ciąży jedynie w przypadkach, gdy możliwa korzyść z jego zastosowania przewyższa ryzyko.
Substancja czynna przechodzi przez łożysko.
W badaniu klinicznym stwierdzono zwiększone ryzyko krwotoku poporodowego u pacjentek otrzymujących drotawerynę w trakcie porodu. Dlatego nie należy stosować drotaweryny w czasie porodu.

Karmienie piersią
Produkt jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Metamizol
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.

Kofeina
Wydalanie kofeiny przez niemowlęta następuje na tyle wolno, że jej spożycie przez kobiety karmiące piersią może się potencjalnie wiązać z występowaniem rozdrażnienia i zaburzonym rytmem snu u dziecka.

Drotaweryna
Nie badano wydzielania drotaweryny do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego też, nie zaleca się stosowania drotaweryny w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Vemonis Intense nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Jednak w przypadku wyższych dawek metamizolu lub po spożyciu alkoholu, koncentracja i czas reakcji mogą się pogorszyć lub drotaweryna może wywołać zawroty głowy, kofeina zaś nadaktywność psychoruchową i zdenerwowanie albo wyczerpanie, co stwarza zagrożenie w sytuacjach, gdy są one szczególnie ważne (na przykład podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, które zgłaszano po spożyciu poszczególnych substancji czynnych, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Vemonis Intense. Najważniejsze działania niepożądane związane są z nadwrażliwością na metamizol oraz agranulocytozą, leukopenią, małopłytkowością, reakcją anafilaktyczną, zmianami skórnymi i na błonach śluzowych, itd.(patrz punkt 4.4). 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). Reakcje te mogą wystąpić nawet po kilku podaniach bez komplikacji.

Grupa układowo-narządowa	**Częstość**	**Metamizol**	**Kofeina**	**Drotaweryna**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Rzadko*	Leukopenia	-	-
	Bardzo rzadko	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia (w tym zgon) oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	*Rzadko*	Reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka, świąd)		-
	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna (poważna, zagrażająca życiu, czasem śmiertelna)	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Częstość nieznana*	-	Zmiany w poziomie glukozy w surowicy (hipoglikemia, hiperglikemia)	-
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	-	-	Bezsenność
	Częstość nieznana	-	Drażliwość, bezsenność, nerwowość, niepokój	-

Zaburzenia układu nerwowego	*Rzadko*	-	Drżenie	Ból głowy, układowe zawroty głowy, nieukładowe zawroty głowy
	Częstość nieznana	-	Nadaktywność psychoruchowa	-
Zaburzenia serca	Rzadko	-	Palpitacje serca	Palpitacje serca
	Częstość nieznana	Zespół Kounisa (ostry zespół wieńcowy)	Efekt inotropowy dodatni, arytmia	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	*Rzadko*	-	-	Niedociśnienie
	Częstość nieznana	Niedociśnienie	Zaczerwienienie twarzy, szyi i dekoltu	-
Zaburzenia żołądka i jelit	*Rzadko*	-	-	Nudności, zatwardzenie
	Częstość nieznana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wrzody trawienne i krwawienie	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe np. wymioty, podrażnienie żołądka	Zgaga, wzdęcia, wymioty
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	*Częstość nieznana*	Pęcherzowy rumień wielopostaciowy, czyli Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka, czyli Zespół Lyella (TEN) (patrz punkt 4.4), pęcherzyca, ostra uogólniona osutka krostkowa, niespecyficzne wysypki, pokrzywka, wysypka odropodobna, wysypka szkarlatynopodobna, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzowa, wysypka krwotoczna, zmiany wysiękowe, wysypka polekowa, nadmierna potliwość, reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS).	-	-

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Częstość nieznana*	-	Skurcze mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	*Częstość nieznana*	Ostra niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów z historią choroby nerek) przebiegające czasem z oligurią, anuria lub białkomoczem, śródmiąższowe zapalenie nerek, czerwone zabarwienie moczu	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Częstość nieznana*	-	Wyczerpanie, zespół odstawienia leku, zdenerwowanie	-
Badania diagnostyczne	*Częstość nieznana*	-	Przyspieszona praca serca, zwiększony przepływ moczu, podwyższony klirens kreatyniny, zwiększone wydalanie sodu i wapnia	-

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Zaburzenia krwi związane ze stosowaniem metamizolu mają przyczynę immunologiczną. Mogą się one zdarzyć, pomimo, iż produkt leczniczy nie powodował żadnych powikłań w przeszłości.
Typowe objawy agranulocytozy obejmują zmiany zapalne w obrębie błon śluzowych (np. jamy ustnej, gardła, okolicy odbytu lub narządów płciowych), ból gardła, gorączkę (w tym nieoczekiwanie trwałą lub nawracającą gorączkę). U pacjentów otrzymujących antybiotyki te objawy mogą mieć niewielkie nasilenie. Ponadto, nastąpić może zwiększenie sedymentacji erytrocytów, niewielkie powiększenie węzłów chłonnych lub bez wpływu na węzły chłonne, niespodziewane i niespecyficzne pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia.
Typowe objawy małopłytkowości to zwiększona podatność na krwawienie, występowanie krwawych wybroczyn na skórze i błonach śluzowych.

Zaburzenia układu immunologicznego
Zaburzenia układu immunologicznego mogą się zdarzyć, pomimo iż metamizol nie powodował żadnych powikłań w przeszłości. Takie reakcje mogą się rozwijać niezwłocznie lub po pewnym czasie od przyjęcia metamizolu. Zwykle pojawiają się jednak w ciągu pierwszej godziny po podaniu.
Objawy ostrzegawcze reakcji anafilaktycznej obejmują: zimne poty, spadek ciśnienia tętniczego krwi, nieukładowe zawroty głowy, osłabienie, nudności, duszności. Może także wystąpić obrzęk twarzy, świąd, ucisk w okolicy serca, palpitacje, uczucie zimna w kończynach.
Łagodniejsze reakcje alergiczne objawiają się reakcjami w obrębie skóry i błon śluzowych (np. swędzenie, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), dusznością, i czasem także zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Łagodne reakcje mogą przeobrazić się w reakcje o silniejszym nasileniu, np. uogólnioną pokrzywkę, ciężki obrzęk naczynioruchowy (w tym krtani), ciężki skurcz oskrzeli, zaburzenie rytmu serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi (czasami początkowo podwyższeniem ciśnienia), wstrząs. U pacjentów z astmą aspirynową, nietolerancja metamizolu zwykle objawia się w formie ataku astmy.

Efekt hipotensyjny
Po podaniu metamizolu może wystąpić przemijające niedociśnienie. W rzadkich przypadkach, ciśnienie zostaje obniżone do wartości krytycznych.

Wysokie dawki kofeiny
Wysokie dawki kofeiny (ponad 250 mg na dobę) mogą wpływać na centralny układ nerwowy powodując wyczerpanie, nadaktywność psychoruchową, bezsenność i nerwowość. Tak wysokie dawki działają niekorzystnie na serce powodując m.in. arytmię. Czasem występują także zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Ponadto, stosowanie dużych dawek kofeiny (ponad 250 mg na dobę) jest związane z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia, którego głównym objawem w przypadku kofeiny jest ból głowy.

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 przyjęciu bardzo wysokich dawek, usuwanie z organizmu nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.
Ostre przedawkowanie może powodować nudności, wymioty, ból brzucha, pogorszenie się czynności nerek lub ostrą niewydolność nerek, rzadziej objawy ze strony centralnego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, śpiączka, drgawki), a także obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci mogą odczuwać także dyskomfort w klatce piersiowej, nerwowość, drażliwość, drżenie, skurcze mięśni, ból głowy, bezsenność, uczucie lęku, euforię, splątanie, dezorientację lub pobudzenie. Można zaobserwować również kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca i problemy z pracą serca, które mogą powodować omdlenia i zatrzymanie akcji serca.
Przedawkowanie kofeiny może spowodować następujące objawy: ból w nadbrzuszu, wymioty, diurezę, tachykardię lub zaburzenia rytmu serca, pobudzenie układu nerwowego (bezsenność, niepokój, pobudzenie, pobudzenie psychoruchowe, nerwowość, drżenia i drgawki).
Nie są znane przypadki przedawkowania drotaweryny.

Postepowanie w przypadku przedawkowania
Specyficzne antidotum dla metamizolu nie jest znane. W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjenta, leczenie objawowe i w razie konieczności korektę poziomu elektrolitów w surowicy.
Jeśli od podania produktu leczniczego nie minęło zbyt wiele czasu, można podjąć próby obniżenia absorpcji metamizolu do krążenia ogólnego za pomocą np. płukania żołądka lub zastosowania węgla aktywnego. Główny metabolit metamizolu (4-N-metyloaminoantipiryna) może zostać usunięty poprzez hemodializę, hemofiltrację, hemoperfuzję lub filtrację osocza.
W razie wystąpienia przedawkowania drotaweryny należy dokładnie obserwować pacjenta i wdrożyć leczenie objawowe. Po przedawkowaniu kofeiny pacjenci powinny otrzymać ogólne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, pirazolony, preparaty złożone zawierające metamizol sodu (bez psycholeptyków);
kod ATC: N02BB52

Metamizol to pochodna pirazolonu, niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym, spazmolitycznym i przeciwgorączkowym. Przeciwbólowe działanie NLPZ opiera się na hamowaniu syntezy prostaglandyn, a dokładnie na hamowaniu cyklooksygenazy 3 (COX 3), która występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i która jest alternatywnym wariantem splicingu cyklooksygenazy 1 (COX 1). Hamujący wpływ na COX-3 prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2 (PGE2). W wyniku blokowania syntezy PGE2 w OUN zmniejsza się wrażliwość nocyceptorów (tj. receptorów bólu peryferyjnego) na mediatory bólu, co oznacza również, że pobudliwość tych receptorów jest mniejsza, a tym samym osiąga się działanie przeciwbólowe. Ponadto, metabolity metamizolu działają antagonistycznie w stosunku do receptorów kanabinoidowych typu 1 (CB1), które wchodzą również w skład zstępującego układu antynocyceptywnego. Trzecim mechanizmem, który może wpływać na właściwości przeciwbólowe metamizolu jest aktywacja endogennego układu opioidergicznego. Mechanizm, na drodze którego metamizol wykazuje działanie przeciwgorączkowe, nie został jeszcze w pełni poznany. Metamizol różni się od innych NLPZ wyraźnym działaniem spazmolitycznym. Zahamowanie uwalniania wewnątrzkomórkowych Ca^{2+} może odgrywać rolę w relaksacji mięśni gładkich przez metamizol. Zahamowanie akumulacji fosforanu inozytolu przez metamizol może następować na drodze bezpośredniej inhibicji fosfolipazy C (PLC) lub na drodze upośledzenia aktywacji receptora połączonego z białkiem G.
Kofeina to naturalnie występująca metyloksantyna stosowana głównie jako środek pobudzający OUN. Działa również rozluźniająco na mięśnie gładkie, stymuluje mięsień sercowy, stymuluje diurezę i wykazuje skuteczność w leczeniu niektórych rodzajów bólu głowy. Kofeina hamuje fosfodiesterazę, enzym odpowiedzialny za inaktywację cyklicznego monofosforanu 3',5'-adenozyny (cAMP). Podwyższony poziom wewnątrzkomórkowego cAMP zaobserwowano podczas relaksacji mięśni gładkich a także w czasie zahamowania uwalniania histaminy z komórek tucznych. Kofeina wykazuje działania antagonistyczne w stosunku do receptorów adenozyny A(1), A(2A) oraz A(2B), zaangażowanych w nocycepcję. Kofeina stanowi dodatek do wielu leków przeciwbólowych, który zwiększa działanie przeciwbólowe poprzez przyspieszenie ich absorpcji.
Drotaweryna, to lek o działaniu rozkurczającym, jest strukturalnie podobna do pipaweryny, ale jest od niej znacznie silniejsza. Drotaweryna to selektywny inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE IV) w mięśniach gładkich przez co wykazuje działanie rozkurczowe w stosunku do różnych narządów ciała bez działania antymuskarynowego. Drotaweryna wykazuje zależne od dawki działanie przeciwbólowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Metamizol
Po podaniu doustnym, metamizol ulega w przewodzie pokarmowym nieenzymatycznej hydrolizie do 4-metyloaminoantypiryny (MAA), która ulega szybkiej i niemal całkowitej absorpcji. Maksymalne stężenie występuje po upływie 1 do 2 godzin po podaniu. U ludzi, biodostępność po podaniu doustnym wynosi niemalże 100%. Szybkość wchłaniania jest podobna u pacjentów młodych i starszych.
Kofeina
Kofeina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, prawdopodobnie szybciej niż po wstrzyknięciu domięśniowym. Po doustnym podaniu 100 mg kofeiny (w postaci kawy), maksymalne stężenie w osoczu (1,5-1,8 μg/ml) jest osiągane po około 50-75 minutach.
Drotaweryna
Drotaweryna dobrze wchłania się zarówno po podaniu podskórnym jak i doustnym. Po podaniu doustnym 80 mg drotaweryny, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano po 1 h – 3 h, a całkowita biodostępność była zależna od pacjenta i wahała się między 24,5% a 91% (średnia 58,2 ± 18,2%). Powyższe dane wraz z wiedzą na temat dystrybucji leku, wskazują iż nie jest on całkowicie

biodostępny po podaniu doustnym. Znaczne zmniejszenie biodostępności po podaniu doustnym można przypisać silnemu efektowi pierwszego przejścia.

Dystrybucja
Metamizol
Objętość dystrybucji MAA mieści się w przedziale od 30 do 40 l. Badanie wiązania metabolitów do białek w osoczu wykazało, że żaden z metabolitów nie był w znacznym stopniu związany. Obecność metabolitów metamizolu wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym.
Kofeina
Kofeina jest szybko rozprowadzana do tkanek ciała, łatwo przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. Średnia objętość dystrybucji kofeiny u niemowląt (0,8 - 0,9 l/kg) jest nieco wyższa niż u dorosłych. Około 17-36% leku jest związane z białkami osocza u dorosłych.
Drotaweryna
Po podaniu dożylnym drotaweryna szybko przenika do narządów ciała, i już w pierwszych minutach kumuluje się w wysokich stężeniach w obrębie OUN, tkance tłuszczowej, mięśniu sercowym, nerkach i płucach. U ciężarnych myszy lek słabo przenika przez barierę łożyska. Tkanki płodu zawierały niskie stężenie drotaweryny. Lek ma tendencję do koncentracji w narządach wydalniczych. Początkowy wysoki poziom stężeń w organach zmniejsza się szybko i po upływie 4 godzin większość znajduje się w moczu lub stolcu.

Metabolizm
Metamizol
Metamizol jest prolekiem, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany. W jelicie ulega on nieenzymatycznej hydrolizie do aktywnego metabolitu MAA, który jest dalej metabolizowany w wątrobie do kilku innych metabolitów, w tym aktywnego metabolitu, 4-aminoantypiryny (AA) przez demetylację i do 4-formyloaminoantipiryny (FAA) przez jeszcze niescharakteryzowane utlenianie grupy N-metylowej. Enzymy cytochromu P450 uczestniczące w tych reakcjach nie zostały jeszcze zidentyfikowane. AA jest dalej acetylowany do 4-acetyloaminoantipiryny (AAA) przez polimorficzny układ N-acetylotransferazy (NAT2). Działanie przeciwbólowe metamizolu koreluje ze stężeniem dwóch głównych metabolitów (MAA, AA).
Kofeina
U dorosłych kofeina jest metabolizowana niemal całkowicie w wątrobie poprzez utlenianie, demetylację i acetylację do więcej niż 25 metabolitów.
Drotaweryna
Uważa się, że metabolizm drotaweryny zachodzi głównie na drodze procesu utleniania i dealkilacji. Drotaweryna szybko koniuguje z kwasem glukuronowym w wątrobie, co poprzedza reakcja deetylacji.

Eliminacja
Metamizol
Metamizol jest w znacznym stopniu wydalany przez nerki głównie w postaci metabolitów.
U zdrowych ludzi okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi dla MAA od 2,5 h (750 mg metamizolu) do 3,5 godziny (3 000 mg metamizolu), dla AA między 4 h a 5,5 h. Eliminacja MAA jest wydłużona u osób starszych ($t_{1/2}$ = 4,5 h) w porównaniu z osobami młodymi ($t_{1/2}$ = 2,5 h). Wydłużenie eliminacji koreluje z klirensem kreatyniny. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w osoczu MAA wzrasta około 4 razy w porównaniu do osób zdrowych.
Kofeina
Kofeina jest wydalana z moczem w postaci kwasu 1-metylurynowego, 1-metyloksantyny, 7-metyloksantyny, 1,7-dimetyloksantyny (paraksantyny), 5-acetyloamino-6-formyloamino-3-metylouracylu (AFMU) i innych metabolitów, około 1% to kofeina niezmetabolizowana. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 3 h do 7 h u dorosłych, ale może przekraczać 100 h u noworodków.
Drotaweryna
Drotaweryna jest głównie eliminowana przez jelita i inne drogi pozanerkowe, a w mniejszym stopniu przez nerki. Intensywny metabolizm wątroby odgrywa ważną rolę w usuwaniu leku z organizmu. Wydalanie z żółcią nie ma istotnego wpływu na eliminację niezmienionego leku, z wyjątkiem przypadków, gdy dawki są dużo większe niż zakres terapeutyczny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metamizol
Badanie toksyczności po wielokrotnym podaniu metamizolu u szczurów i psów (doustnie, dożylnie, podskórnie) wykazało zmniejszenie przyrostu masy ciała i konsumpcji pożywienia, zwiększenie retikulocytów i ciałek Heinza, powiększenie masy wątroby, nerek i śledziony.
Badania potencjału kancerogennego przeprowadzone na myszach dla metamizolu wykazały zwiększoną częstość występowania guzów wątroby lub wzrostu masy wątroby bez zmian histopatologicznych. Stwierdzono, że guzy wątroby występujące u pewnych szczepów myszy były prawdopodobnie spowodowane działaniem niegenotoksycznym, obejmującym mechanizm hepatotoksyczności.
Badania przeprowadzone w modelu zarodka kurczęcia, który jest zgodny z pierwszym miesiącem rozwoju zarodkowego u ssaków, wykazały, że metamizol w dawce 30 mg/kg i 90 mg/kg był związany ze zwiększoną częstością występowania wad cewy nerwowej.
Badanie przeprowadzone u szczurów rasy Sprague-Dawley, obejmowało podawanie doustnie dawki 0, 100, 250 lub 625 mg metamizolu /kg mc/dobę. Leczenie samców F0 rozpoczęto 10 tygodni przed kryciem. Samice F0 były leczone przez 2 tygodnie przed kryciem i kontynuowano leczenie w okresie ciąży i laktacji. Analizę przeprowadzono po 20 dniach ciąży. Dawka 625 mg/kg mc/dobę była toksyczna dla samic oraz samców i spowodowała 6 zgonów związanych z krwotokiem z żołądka, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie spożycia pokarmów oraz powiększenie śledziony. W grupie 625 mg/kg mc/dobę obserwowano znaczne zmniejszenie liczby urodzonych młodych na samicę i przeżycie młodych do 4 dnia laktacji. Odsetek przeżycia młodych był także obniżony przy dawce 250 mg/kg mc/dobę.
Grupa 30 samców i 30 samic szczurów rasy Wistar otrzymywała dietę zawierającą 0, 1 000, 3 000 lub 9 000 mg/kg pokarmu, co odpowiadało odpowiednio około 0, 100, 300 i 900 mg metamizolu/kg mc/dobę. Leczenie rozpoczęto 60 dni przed kryciem, a leczenie samic kontynuowano w okresie ciąży i laktacji. Połowa samic została zabita w dniu 21 ciąży. Wzrost masy ciała u rodziców znacznie spadł w grupach paszowych 3 000 i 9 000 mg/kg. W grupie 9 000 mg/kg liczba zagnieżdżonych zarodków znacznie spadła. Nie zaobserwowano dowodów teratogenności metamizolu.
Kofeina
U szczurów i myszy zaobserwowano wady rozwojowe dopiero po podaniu dużej dawki toksycznej dla matki w bolusie (dootrzewnowo lub poprzez zgłębnik).
Drotaweryna
Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich ani pośrednich szkodliwych skutków stosowania drotaweryny w odniesieniu do ciąży i rozwoju zarodka/płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon typ A
Talk
Magnezu stearynian.

Otoczka (OPADRY AMB biała)
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Lecytyna sojowa
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 ºC. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 4, 6, 8 lub 12 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.09.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO