

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Algocalmin 500 mg/ml picături orale, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml (20 picături) conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

1 picătură conține metamizol sodic monohidrat 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: 1 ml (20 picături) conține sodiu 1,45 mmol (33,41 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție.

Soluție limpede, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Algocalmin este indicat la adulți, adolescenți și copii pentru:

- durere severă acută, post-traumatică sau post-operatorie;
- colici;
- dureri de origine tumorală;
- alte dureri severe, acute sau cronice, dacă alte mijloace terapeutice nu sunt indicate;
- febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeutice.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza este determinată de intensitatea durerii sau febrei și de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la tratamentul cu Algocalmin.

Este esențial să se aleagă cea mai mică doză care controlează durerea și/sau febra.

La copii și adolescenți cu vârsta de până la 14 ani, se poate administra în doză unică de 8 - 16 mg metamizol pe kg greutate corporală. În general, la copii, în caz de febră, este suficientă o doză de 10 mg metamizol pe kilogram greutate corporală.

Adulții și adolescenții cu vârsta peste 15 ani (> 53 kg) pot lua până la 1000 mg, ca doză unică. În funcție de doza zilnică maximă, doza unică poate fi luată de până la 4 ori pe zi, la interval de 6 – 8 ore. Un efect terapeutic cert poate fi așteptat după un interval de 30 până la 60 minute de la administrarea orală.

Tabelul de mai jos prezintă dozele unice recomandate și doza zilnică maximă, în funcție de greutate sau vârstă:

Greutate corporală	Vârsta	Doză unică	Doza zilnică maximă
--------------------	--------	------------	---------------------

(kg)	(luni/ani)	(picături)	(mg)	(picături)	(mg)
< 9	< 12 luni	1 – 5	25 – 125	4 – 20	100 – 500
9 – 15	1 – 3 ani	3 – 10	75 – 250	12 – 40	300 – 1000
16 – 23	4 – 6 ani	5 – 15	125 – 375	20 – 60	500 – 1500
24 – 30	7 – 9 ani	8 – 20	200 – 500	32 – 80	800 – 2000
31 – 45	10 – 12 ani	10 – 30	250 – 750	40 – 120	1000 – 3000
46 – 53	13 – 14 ani	15 – 35	375 – 875	60 – 140	1500 – 3500
> 53	≥ 15 ani	20 – 40	500 – 1000	80 – 160	2000 – 4000

Deoarece o doză de metamizol de 10 mg per kilogram greutate corporală este în general suficientă pentru copiii cu febră, următoarele doze unice pot fi administrate ca alternativă, în funcție de greutate sau vârstă.

Greutate corporală	Vârsta	Doză unică	
(kg)	(luni/ani)	(picături)	(mg)
< 9	< 12 luni	1 – 3	25 – 75
9 – 15	1 – 3 ani	4 – 6	100 – 150
16 – 23	4 – 6 ani	6 – 9	150 – 225
24 – 30	7 – 9 ani	10 – 12	250 – 300
31 – 45	10 – 12 ani	13 – 18	325 – 450
46 – 53	13 – 14 ani	18 – 21	450 – 525

Durata utilizării

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea bolii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu clearance-ul creatininei redus

Doza trebuie redusă la pacienții vârstnici, la pacienții debilitați și la cei cu clearance-ul creatininei redus, deoarece eliminarea produșilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

Insuficiență hepatică și insuficiență renală

Deoarece rata de eliminare este redusă atunci când funcția renală sau hepatică este afectată, trebuie evitată administrarea de doze mari repetate. Pentru utilizarea pe termen scurt nu este necesară reducerea dozei.

Până în prezent, experiența privind utilizarea de metamizol pe termen lung la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severă este insuficientă.

Mod de administrare

Algocalmin este pentru administrare orală.

Se recomandă ca picăturile să se administreze cu o cantitate suficientă de apă (cu aproximativ o jumătate de pahar cu apă).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alte pirazolone sau pirazolidine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Agranulocitoză în antecedente indusă de metamizol, alte pirazolone sau pirazolidine
- La pacienții cunoscuți cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau cu intoleranță la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/edem, adică pacienți care reacționează prin bronhospasm sau alte tipuri de reacții anafilactoide (cum sunt urticarie, rinite, angioedem) la administrarea de salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-narcotice, cum sunt diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen.
- Funcție a măduvei osoase afectată sau boli ale sistemului hematopoietic.
- Deficit ereditar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (risc de hemoliză).
- Porfirie hepatică acută intermitentă (risc de inducere a unui atac de porfirie).

- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoza

Tratamentul cu metamizol poate determina agranulocitoză, care poate fi letală (vezi pct. 4.8). Poate apărea chiar și după ce metamizolul a fost utilizat anterior fără complicații.

Agranulocitoza indusă de metamizol este o reacție adversă idiosincronică. Nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment în timpul tratamentului, chiar și la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Pacienții trebuie instruiți să întrerupă tratamentul și să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome care sugerează agranulocitoză (de exemplu, febră, frisoane, dureri în gât și leziuni dureroase la nivelul mucoasei, în special la nivelul gurii, nasului și gâtului sau în regiunea genitală sau anală).

Dacă metamizolul este utilizat pentru scăderea febrei, unele simptome precoce ale agranulocitozei pot trece neobservate. În plus, la pacienții tratați cu antibiotice, aceste simptome pot fi, de asemenea, mascate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează agranulocitoză, trebuie efectuată imediat o hemoleucogramă completă (incluzând formula leucocitară), iar tratamentul trebuie oprit în așteptarea rezultatelor. Dacă se confirmă agranulocitoza, tratamentul nu trebuie reinițiat (vezi pct. 4.3).

Pacienții care dezvoltă reacții anafilactoide la metamizol prezintă un risc special de a dezvolta reacții similare la alte analgezice non-narcotice.

Pacienții care dezvoltă o reacție anafilactoidă sau alte reacții mediate imunologic (de exemplu, agranulocitoză) la metamizol prezintă, de asemenea, un risc special de a dezvolta reacții similare la alte pirazolone și pirazolidine.

Pancitopenie

Dacă apare pancitopenie, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie monitorizat numărul celulelor sanguine, până când numărul celulelor sanguine revine în limita valorilor normale (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în cursul tratamentului apar semne și simptome care indică o discrazie sanguină (de exemplu, o deteriorare a stării generale, infecție, febră persistentă, hematoame, sângerări, greață).

Tratamentul pe termen lung cu Algocalmin necesită examinări regulate ale numărului celulelor sanguine, inclusiv formula leucocitară.

Reacții anafilactice/anafilactoide

Riscul de apariție a reacțiilor anafilactoide severe în cazul utilizării de Algocalmin este deosebit de crescut la pacienții cu:

- sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/angioedem (vezi pct. 4.3),
- astm bronșic, în special concomitent cu rino-sinuzită și polipi nazali,
- urticarie cronică,
- intoleranță la agenți de colorare (de exemplu, tartrazină) sau conservanți (de exemplu, benzoați),
- intoleranță la alcool. Acești pacienți reacționează chiar și la cantități minime de băuturi alcoolice prin simptome cum sunt strănut, lăcrimare și eritem facial sever. Existența unei asemenea intoleranțe la alcool poate indica un sindrom de astm bronșic indus de analgezice, nedagnosticat anterior (vezi pct. 4.3).

Înainte de administrarea Algocalmin, pacienților trebuie să li se efectueze anamneza amanunțită. La pacienții cu risc crescut de reacții anafilactoide, utilizarea Algocalmin trebuie să se facă numai după evaluarea cu atenție a riscurilor potențiale comparativ cu beneficiile anticipate. Dacă se administrează Algocalmin în astfel de cazuri, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape de către un medic și trebuie să fie disponibile facilități pentru situații de urgență medicală. Șocul anafilactic poate să apară la pacienții perdispuși. Astfel, trebuie luate măsuri de precauție speciale la pacienții cu astm bronșic sau atopie.

Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, în asociere cu utilizarea tratamentului cu metamizol.

Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea de metamizol trebuie întreruptă imediat și nu trebuie reluată niciodată (vezi pct. 4.3).

Reacții hipotensive izolate

Metamizolul poate induce reacțiile hipotensive (vezi și pct. 4.8). Aceste reacții pot fi dependente de doză. Probabilitatea de apariție este mai mare pentru administrarea parenterală, în comparație cu administrarea orală.

Riscul apariției acestor reacții este crescut la:

- pacienții cu hipotensiune arterială preexistentă, hipovolemie sau deshidratare, instabilitate circulatorie sau insuficiență circulatorie preexistentă (de exemplu, pacienți cu infarct miocardic sau politraumatism);
- pacienți cu febră mare.

Prin urmare, la acești pacienți indicația de utilizare trebuie stabilită cu atenție, fiind necesară monitorizare atentă. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu, stabilizare circulatorie) pentru a reduce riscul de reacții hipotensive.

Algocalmin poate fi administrat numai în condițiile monitorizării atente a parametrilor hemodinamici la pacienții la care trebuie evitată o scădere a tensiunii arteriale, de exemplu pacienți cu boală coronariană severă sau stenoză vasculară cerebrală semnificativă.

La pacienți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică, Algocalmin trebuie utilizat numai după evaluarea cu atenție a raportului dintre beneficii și riscuri și numai după ce au fost luate măsurile de precauție adecvate (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni hepatice induse medicamentos

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații plasmatic crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristicile hepatitei autoimune. Majoritatea pacienților s-au recuperat la întreruperea tratamentului cu metamizol; cu toate acestea, în cazuri izolate, a fost raportată evoluția către insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic.

Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este elucidat în mod clar, însă datele indică un mecanism imunoalergic.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului în cazul apariției simptomelor sugestive de afecțiuni hepatice. La acești pacienți, administrarea de metamizol trebuie întreruptă, iar funcția hepatică trebuie evaluată.

Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, pentru care nu s-a determinat nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

Influența asupra metodelor de examinare

La pacienții care iau tratament cu metamizol, au fost raportate anomalii la testele de laborator și testele diagnostice bazate pe reacția Trinder sau pe reacții similare (de exemplu determinarea creatininei, trigliceridelor, HDL colesterolului sau a concentrațiilor serice de acid uric).

Acest medicament conține sodiu 1,45 mmol (33,41 mg) în 1 ml (20 de picături), echivalentul a 1,67% din doza zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de metamizol și clorpromazină poate duce la hipotermie severă.

Administrarea concomitentă de metamizol și metotrexat poate crește toxicitatea hematologică a metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă.

Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic (ASA) asupra agregării trombocitelor. Prin urmare, metamizolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care iau acid acetilsalicilic în doză mică pentru protecție cardiacă.

Clasa de substanțe active derivate din pirazonă are un potențial cunoscut de a determina interacțiuni cu anticoagulante orale, captopril, litiu, metotrexat și triamteren, precum și un potențial de a influența eficacitatea medicamentelor antihipertensive și diuretice. Nu s-a stabilit amplitudinea acestor interacțiuni, în cazul administrării concomitente cu metamizol.

Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante:

Metamizolul poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4.

Administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea metamizolului la femeile gravide.

Pe baza datelor publicate de la femeile gravide expuse la metamizol în timpul primului trimestru de sarcină (n = 568), nu au fost identificate dovezi privind efectele teratogene sau embriotoxice. În anumite cazuri, dozele unice de metamizol în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină ar putea fi acceptabile, atunci când nu există alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, în general, utilizarea metamizolului în primul și al doilea trimestru de sarcină nu este recomandată. Utilizarea în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (insuficiență renală și constricție a canalului arterial) și, prin urmare, utilizarea metamizolului este contraindicată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale a metamizolului în timpul celui de-al treilea trimestru, lichidul amniotic și canalul arterial trebuie controlate prin intermediul ecografiei și ecocardiografiei.

Metamizolul traversează bariera placentară.

La animale, metamizolul a indus toxicitate asupra funcției de reproducere, dar fără teratogenitate (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Metaboliții metamizolului sunt excretați în laptele matern în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuții alăptați. În mod special, trebuie evitată utilizarea repetată a metamizolului în timpul alăptării. În cazul unei singure administrări de metamizol, mamele sunt sfătuite să colecteze și să arunce laptele matern timp de 48 de ore după administrarea dozei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În cazul administrării de doze cuprinse în intervalul de doze recomandate, nu s-a raportat niciun caz de afectare a capacității de concentrare sau de a reacționa. Totuși, ca măsură de precauție, cel puțin la doze mai mari, trebuie luată în considerare posibilitatea afectării, iar pacienții nu trebuie să utilizeze utilaje, să conducă vehicule sau să se angajeze în alte activități periculoase. Acest lucru se aplică în mod special situațiilor în care administrarea a fost asociată cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Leucopenie.

Foarte rare: Agranulocitoză, inclusiv cazuri letale sau trombocitopenie.

Cu frecvență necunoscută: Anemie aplastică, pancitopenie, inclusiv cazuri cu evoluție letală.

Aceste reacții pot apărea chiar dacă administrarea anterioară de metamizol a fost fără complicații.

Dacă apare pancitopenie, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie să fie monitorizată hemoleucograma, până când aceasta este în limite normale (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții anafilactoide sau anafilactice*

Foarte rare: Sindromul de astm bronșic indus de analgezice. La pacienții cu sindromul de astm bronșic indus de analgezice, reacțiile de intoleranță se manifestă, de obicei, sub forma de crize de astm.

Cu frecvență necunoscută: Șoc anafilactic*

* Aceste reacții pot să apară mai ales după administrarea parenterală de metamizol. Ele pot fi severe și pot pune viața în pericol, iar în unele cazuri pot fi chiar letale. Acestea pot apărea și dacă metamizolul a fost administrat anterior fără complicații.

De obicei, reacțiile mai ușoare se manifestă ca reacții la nivelul pielii și mucoaselor (de exemplu, prurit, senzație de arsură, eritem, urticarie, tumefiere), dispnee și, mai rar, tulburări gastrointestinale. Astfel de reacții ușoare pot deveni severe prin apariția de manifestări cum sunt urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv edem laringian), bronhospasm sever, aritmii cardiace, scădere marcată a tensiunii arteriale (uneori precedată de o creștere a tensiunii arteriale) și șoc circulator. Prin urmare, dacă apar reacții cutanate, tratamentul cu Algocalmin trebuie întrerupt imediat.

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: Sindromul Kounis.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Reacții hipotensive în cursul administrării sau după administrare, care pot fi de origine farmacologică și nu sunt însoțite de alte semne de reacție anafilactoidă sau anafilactică. Acest tip de reacție poate determina rareori o scădere marcată a tensiunii arteriale. Injectarea intravenoasă rapidă crește riscul apariției unei asemenea reacții hipotensive.

În contextul hiperpirexie, în funcție de doza administrată, poate să apară o reducere severă a tensiunii arteriale, neînsoțită de alte simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.

Tulburări gastrointestinale

Cu frecvență necunoscută Au fost raportate cazuri de sângerare gastrointestinală.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută Afecțiuni hepatice induse medicamentos, care includ hepatită acută, icter, valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Eruptie fixă indusă de medicament.

Rare: Erupții cutanate tranzitorii (de exemplu, exantem maculopapular).

Foarte rare: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (tratamentul trebuie întrerupt, vezi pct. 4.4)

Cu frecvență necunoscută Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

****** Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), în asociere cu tratamentul cu metamizol (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: agravare acută a funcției renale, cu apariția foarte rară a proteinuriei, oliguriei sau anuriei, sau a insuficienței renale acute, nefrită interstițială acută.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Colorarea în roșu a urinei poate fi cauzată de un metabolit al metamizolului (acid rubazonic).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj acut, simptomele raportate includ greață, vărsături, durere abdominală, disfuncție renală/insuficiență renală acută (de exemplu, cu un tablou clinic de nefrită interstițială) și, mai rar, de simptome ale sistemului nervos central (amețeli, somnolență, comă, convulsii) și o scădere a tensiunii arteriale, care uneori pot progresa către șoc și tahicardie. După administrarea de doze foarte mari, eliminarea de acid rubazonic poate determina o colorație roșie a urinei.

Tratament

Nu este cunoscut un antidot specific pentru metamizol. Dacă ingestia de metamizol sodic a fost recentă, pot fi încercate măsuri de reducere a absorbției în organism utilizând detoxifiere primară (de exemplu, lavaj gastric) sau agenți de reducere a absorbției (de exemplu cărbune activat). Metabolitul principal (4-N-metilaminoantipirină) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare a plasmiei.

Tratamentul intoxicației și prevenirea complicațiilor severe poate necesita măsuri generale și specifice de monitorizare și tratament în condiții de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte analgezice și antipiretice, pirazolone, codul ATC: N02BB02.

Metamizolul este un derivat de pirazonă și are proprietăți analgezice, antipiretice și spasmolitice.

Mecanismul de acțiune nu este complet elucidat. Unele studii arată că metamizolul și principalul său metabolit (4-N-metilaminoantipirina) pot avea atât un mecanism central de acțiune, cât și un mecanism periferic de acțiune.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul farmacologic activ 4-N-metil-amino-antipirina (MAA). Biodisponibilitatea MAA este de aproximativ 90% și este oarecum mai mare după administrarea orală, decât după administrarea parenterală. Ingestia concomitentă a alimentelor nu are un efect relevant asupra cineticii metamizolului.

Metabolizare

Eficacitatea clinică este predominant datorată MAA, dar într-o anumită măsură, și metabolitului activ 4-amino-antipirină (AA). Valorile ASC pentru AA reprezintă aproximativ 25% din valorile ASC pentru MAA. Metaboliții 4-N-acetil-amino-antipirină (AAA) și 4-N-formil-amino-antipirina (FAA) sunt aparent inactivi farmacologic.

Distribuție

Trebuie notat faptul că toți metaboliții au farmacocinetică neliniară. Semnificația clinică a acestui fenomen nu este cunoscută. În tratamentul de scurtă durată, acumularea de metaboliți este nesemnificativă.

Metamizolul traversează bariera placentară. Metaboliții metamizolului sunt excretați în laptele matern. Legarea de proteinele plasmatică se face în procent de 58% pentru MAA, 48% pentru AA, 18% pentru FAA și 14% pentru AAA.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice, 85% dintre metaboliții eliminați în urină au fost identificați. Dintre acestea, MAA a reprezentat $3 \pm 1\%$, AA $6 \pm 3\%$, AAA $26 \pm 8\%$ și FAA $23 \pm 4\%$. Clearance-ul renal după administrarea orală a unei doze unice de 1 g metamizol a fost de 5 ± 2 ml/min pentru MAA, 38 ± 13 ml/min pentru AA, 61 ± 8 ml/min pentru AAA și 49 ± 5 ml/min pentru FAA. Timpul de înjumătățire plasmatică asociat a fost de $2,7 \pm 0,5$ ore pentru MAA, $3,7 \pm 1,3$ ore pentru AA, $9,5 \pm 1,5$ ore pentru AAA și $11,2 \pm 1,5$ ore pentru FAA.

Vârstnici

În tratamentul pacienților vârstnici, ASC crește de 2 - 3 ori. După administrarea orală a unei doze unice, timpul de înjumătățire plasmatică al MAA și FAA la pacienții cu ciroză hepatică a crescut de aproximativ 3 ori, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică al AA și AAA nu a crescut în aceeași măsură. Dozele mari trebuie evitate la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală arată o rată redusă de eliminare pentru anumiți metaboliți (AAA și FAA). Prin urmare, în cazul acestor pacienți trebuie evitate dozele mari.

Biodisponibilitate

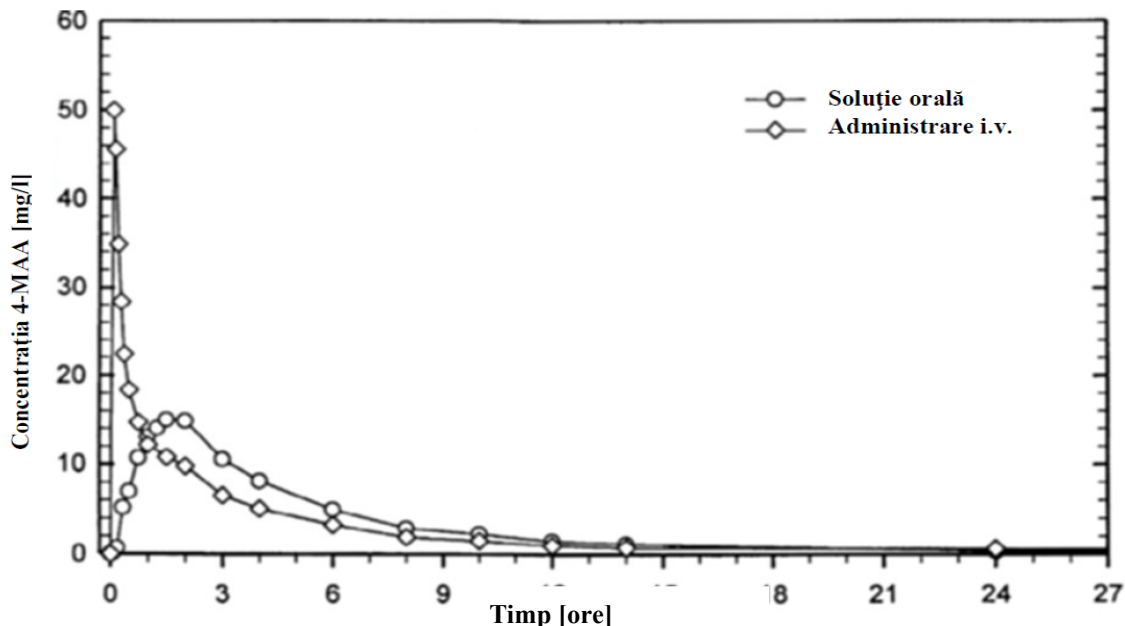
Un studiu care a evaluat biodisponibilitatea picăturilor, efectuat în 1987 la 12 subiecți, a demonstrat următoarele valori pentru 4-MAA, în comparație cu un medicament de referință (administrarea intravenoasă pentru 2 minute).

	Picături (1 g)	Administrare intravenoasă (1 g)
Concentrație plasmatică maximă (C_{max}) (mg/l)	$14,3 \pm 2,89$	$56,5 \pm 12,2$
Durata de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) (oră)	$1,15 \pm 0,45$	Sfârșitul injecției
Aria de sub curba timp-concentrație (ASC) ($mg \times oră/l$)	$69,1 \pm 19,6$	$71,2 \pm 13,7$

(Valorile sunt prezentate ca medie și deviație standard).

Biodisponibilitatea totală a soluției orale, măsurate ca ASC pentru concentrația plasmatică a 4-MAA, este de 81% (vezi figura).

Modificările concentrației plasmatice medii, în comparație cu un medicament de referință într-un grafic concentrație-timp.



5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii de toxicitate subcronică și cronică la diferite specii de animale. La șobolan s-a administrat oral o doză de 100–900 mg metamizol sodic/kg corp, pe o perioadă de 6 luni. La doza cea mai mare (900 mg/kg), a fost observată după 13 săptămâni o creștere a reticulocitelor și apariția corpișorilor Heinz.

La câine s-au administrat doze de 30–600 mg/kg corp pe o perioadă de 6 luni. Începând de la doza de 300 mg/kg corp, a fost observată apariția anemiei hemolitice și modificări ale funcției renale și hepatice.

Investigațiile *in vitro* și *in vivo* asupra mutagenității metamizolului au dus la rezultate contradictorii. Investigațiile pe termen lung efectuate la șobolan nu au dat indicații privind existența unui potențial tumorigen. În 2 din 3 studii pe termen lung efectuate la șoarece, au fost observate incidențe crescute ale adenoamelor hepatocelulare în cazul utilizării de doze mari.

Studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolan și iepure nu au adus dovezi privind existența vreunui efect teratogen.

Efecte embrioletale au fost observate la iepure, începând de la doza zilnică de 100 mg/kg corp, doză care nu a avut efecte toxice la mamă. La șobolan, efectele embrioletale au apărut la doze toxice pentru mamă.

La șobolan, dozele zilnice mai mari de 100 mg/kg au dus la prelungirea gestației și complicații la naștere, însoțite de o creștere a mortalității în rândul femelelor și puilor.

Testele de fertilitate au indicat o ușoară reducere a frecvenței gestaționale la generația parentală, la doze de peste 250 mg/kg corp/ zi. Fertilitatea generației F1 nu a fost afectată.

Metaboliții metamizolului trec în laptele matern. Nu există studii privind efectele lor asupra sugarului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Zaharină sodică
Sucraloză
Aromă de zmeură
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună (tip III), prevăzut cu un aplicator pentru picurare (picurător din PEJD) și capac din PEÎD/ PP prevăzut cu sistem de închidere securizată pentru copii).

Mărimi de ambalaj

Cutie cu flacon din sticlă brună, cu capacitate de 20 ml, care conține 20 ml picături orale, soluție

Cutie cu flacon din sticlă brună, cu capacitate de 50 ml, care conține 50 ml picături orale, soluție

Cutie cu flacon din sticlă brună, cu capacitate de 100 ml, care conține 100 ml picături orale, soluție

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16301/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025