

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

Alvotor 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:

Alvotor conține sodiu 1,45 mmol (echivalent cu 33,4 mg) per ml (20 picături).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție

Soluție limpede, de culoare galbenă, cu aromă de zmeură

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

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

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Doza este determinată de intensitatea durerii sau febrei și de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la tratamentul cu Alvotor. Este esențial să se aleagă cea mai mică doză care controlează durerea și febra.

Pentru copii și adolescenți cu vârsta de până la 14 ani, se administrează o doză unică de 8 până la 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 corp. Adulți și adolescenți 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:

		Doză unică		Doza zilnică maximă	
Greutate corporală	vârsta	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 copii în caz de febră, următoarele doze individuale pot fi administrate ca alternativă pentru febră, în funcție de greutate sau vârstă.

		Doză unică	
Greutate corporală (kg)	vârsta	picături	mg
< 9	< 12 ani	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

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, dozele mari multiple trebuie evitate. 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

Administrare orală.

Metamizolul este disponibil în diferite forme de administrare. Alegerea tipul de administrare depinde de efectul terapeutic dorit și de starea pacientului. În multe cazuri, administrarea orală este suficientă pentru a obține un efect satisfăcător. Dacă este necesar un debut rapid sau dacă administrarea orală sau

rectală nu este indicată, se recomandă injectarea intravenoasă sau intramusculară a metamizolului. Un efect terapeutic cert poate fi așteptat după un interval de 30 până la 60 minute de la administrarea orală și aproximativ 30 minute de la administrarea parenterală. La alegerea metodei de administrare trebuie luat în considerare faptul că administrarea parenterală a medicamentului este asociată cu un risc mai mare de reacții anafilactice sau anafilactice.

Se recomandă ca picăturile să se administrează cu puțină apă (cu aproximativ o jumătate de pahar cu apă).

Durata utilizării

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea bolii.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau alte pirazolone sau pirazolidine. Această categorie include și pacienții care, de exemplu, au dezvoltat reacții cutanate severe după utilizarea acestor substanțe (a se vedea pct. 4.4 și 4.8);
- hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- la pacienții diagnosticați 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 anafilactice (cum sunt urticarie, rinite, angioedem) la administrarea de salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-narcotice cum sunt diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen;
- agranulocitoză în antecedente indusă de metamizol, alte pirazolone sau pirazolidine;
- 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.

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).

Alvotor conține derivatul de pirazonă metamizol și este asociat în cazuri rare cu șoc și

agranulocitoză, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Pacienții care dezvoltă reacții anafilactice la Alvotor 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 Alvotor prezintă, de asemenea, un risc special de a dezvolta reacții similare la alte pirazolone și pirazolidine.

Pacienții care prezintă o reacție anafilactică sau altă reacție imunologică mediată de alte pirazolone, pirazolidine sau alte analgezice non-narcotice prezintă, de asemenea, un risc crescut de reacție la Alvotor.

Trombocitopenie

Dacă pe piele și pe membranele mucoase apar semne de trombocitopenie, cum sunt tendința crescută de sângerare și peteșii (vezi pct. 4.8), trebuie întreruptă imediat utilizarea Alvotor și monitorizarea hemoleucogramei (inclusiv formula leucocitară) devine necesară. Tratamentul trebuie întrerup înainte de aflarea rezultatelor testelor de laborator.

Pancitopenie

Dacă apare pancitopenie, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie monitorizat numărul celulelor sanguine; monitorizarea trebuie continuată 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 sunt observate semne și simptome care indică o discrazie sanguină (de exemplu, o deteriorare a stării generale, infecție, febră persistentă, hematoame, sângerări, paloare).

Reacții anafilactice/anafilactice

La alegerea metodei de administrare trebuie luat în considerare faptul că administrarea parenterală a medicamentului este asociată cu un risc mai mare de reacții anafilactice sau anafilactice.

Riscul de apariție a reacțiilor anafilactice severe în cazul utilizării de Alvotor 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, nediagnosticat anterior (vezi pct. 4.3).

Poate apărea șoc anafilactic în special la pacienții predispuși. Prin urmare, la pacienții cu astm sau cu atopie este necesară o grijă deosebită.

Înainte de administrarea Alvotor, trebuie efectuată anamneza. La pacienții cu risc crescut de reacții anafilactice, utilizarea Alvotor trebuie să se facă numai după evaluarea cu atenție a riscurilor potențiale comparativ cu beneficiile anticipate (vezi și pct. 4.3). Dacă se administrează Alvotor în astfel de cazuri, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape de către un medic și trebuie să fie disponibile facilități pentru situații de urgență medicală.

Reacții cutanate severe

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

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

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

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 plasmatiche 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.

Reacții hipotensive izolate

Alvotor poate induce reacțiile hipotensive (vezi și pct. 4.8). Aceste reacții pot fi dependente de doză. Riscul este crescut pentru administrarea parenterală în comparație cu administrarea enterală.

Riscul apariției acestor reacții este crescut:

- la injectarea intravenoasă prea rapidă (vezi pct. 4.2);
- la pacienții cu hipotensiune arterială preexistentă, hipovolemie sau deshidratare, instabilitate circulatorie sau insuficiență circulatorie preexistentă (de exemplu, pacienți cu infarct miocardic sau politraumatism);
- la 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.

Alvotor 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, Alvotor 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).

Pe ambalajul exterior:

Atenționare: conține metamizol.

Alvotor conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 33,4 mg per ml (20 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

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.

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

Administrarea concomitentă de metamizol și metotrexat poate crește efectul hematotoxic al metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă.

Dacă se administrează în același timp, metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra trombocitelor din sânge, atunci când acesta este administrat în doză mică. 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 anticoagulate orale, captopril, litiu 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.

Influența asupra metodelor de examinare

În cazul pacienților tratați cu metamizol, au fost raportate greșeli de laborator privind diagnosticul, bazate pe reacții Trinder sau reacții asemănătoare Trinder (de exemplu, determinarea nivelului seric al creatininei, trigliceridelor, HDL-colesterolului sau ale acidului uric).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele disponibile privind utilizarea metamizolului la femeile gravide sunt limitate.

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 fetotoxicitatea (insuficiență renală și constricția 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. Deși metamizolul este doar un inhibitor slab al sintezei de prostaglandine, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției de complicații perinatale determinate de reducerea agregării plachetare, atât la mamă cât și la copil.

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 de apariție a tulburărilor nervoase, cel puțin în cazul utilizării de doze mai mari, iar folosirea utilajelor, conducerea vehiculelor sau alte activități periculoase trebuie evitate. Acest lucru se aplică în mod special situațiilor în care administrarea a fost asociată cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos, este definită ca:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100 < 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000 < 1/100$
Rare	$\geq 1/10000 < 1/1000$
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.

Agranulocitoza nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment al tratamentului. Este caracterizată prin febră mare, frisoane, durere în gât, dificultăți la înghițire și inflamație la nivelul gurii, nasului, faringelui și zonelor genitală și anală. Cu toate acestea, la pacienții care utilizează concomitent antibiotice aceste semne pot fi minime. Mărirea volumului ganglionilor limfatici și splinei este mică sau absentă. Viteza de sedimentare a hematilor (VSH) este mărită în mod semnificativ iar numărul de granulocite este considerabil redus sau se constată absența granulocitelor. În general, dar nu în orice situație, valorile hemoglobinei, numărul de eritrocite și numărul de trombocite sunt normale (vezi pct. 4.4).

Întreruperea imediată a tratamentului este esențială pentru recuperare. Prin urmare, se recomandă în mod insistent să se întrerupă imediat tratamentul cu Alvotor, fără a se mai aștepta rezultatele testelor diagnostice de laborator, dacă se produce o înrăutățire neașteptată a stării generale, febra nu scade sau reapare sau dacă apar alterări dureroase ale membranei mucoase mai ales în zona gurii, nasului și gâtului.

Semnele tipice de trombocitopenie includ o tendință crescută de sângerare și peteșii la nivelul pielii și membranelor mucoase.

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 anafilactice sau anafilactice*

Foarte rare: sindromul astmului bronșic declanșat de analgezice. La pacienții cu sindromul astmului bronșic declanșat 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, pot fi severe și pot pune viața în pericol iar în unele cazuri pot fi chiar letale. Acestea pot apărea, de asemenea, dacă metamizolul a fost administrat anterior fără complicații.

Asemenea reacții pot apărea în cursul injectării, imediat după administrare precum și la câteva ore după aceea; totuși, în majoritatea cazurilor acestea apar în prima oră după administrare. 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), șoc circulator.

Prin urmare, dacă apar reacții cutanate, tratamentul cu Alvotor trebuie întrerupt imediat.

Afecțiuni 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, neînsoțite de alte semne de reacție anafilactoidă sau anafilactică. Acest tip de reacție poate determina 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 de medicament, care includ hepatită acută, icter, valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: exantem indus de administrarea medicamentului

Rare: erupții cutanate (de exemplu, exantem maculopapular)

Foarte rare: sindromul Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)

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

În asociere cu tratamentul cu metamizol 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) (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: înrăutățirea acută a funcției renale, prin proteinurie, oligurie sau anurie, respectiv insuficiența renală acută se pot dezvolta în cazuri foarte rare, nefrită interstițială acută.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

A fost raportat faptul că o concentrație scăzută a metabolitul metamizolului, acidului rubazonic, poate provoca o colorare roșie a urinei.

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 Agenția 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:

Supradozajul acut este urmat de 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, uneori incluzând șoc și tahicardie.

După administrarea de doze foarte mari, eliminarea de acid rubazonic poate determina o colorație roșie a urinei.

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj:

Nu este cunoscut un antidot specific pentru metamizolul sodic. Dacă ingestia de metamizol sodic a fost recentă, pot fi încercate măsuri de detoxifiere primară (de exemplu, lavaj gastric) sau măsuri de reducere a absorbției în organism (de exemplu, administrare de 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.

Măsuri de urgență în cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate (șoc):

Întrerupeți injectarea la primele semne clinice de șoc (de exemplu, reacții cutanate cum sunt urticarie și înroșire, neliniște, cefalee, transpirație, greață). Păstrați acul în venă sau creați un acces venos. În plus, față de măsurile obișnuite de urgență, cum sunt poziția cap-trunchi-jos, păstrarea căilor respiratorii libere, poate fi necesară administrarea de oxigen, administrarea de simpatomimetice, de glucocorticoizi sau reechilibrarea hidroelectrolitică,

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul farmacologic activ 4-N-metilaminoantipirină (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.

Metabolitul principal al metamizolului, MAA, este metabolizat ulterior în ficat prin oxidare și demetilare, urmată de acetilare.

Eficacitatea clinică este predominantă datorată MAA, dar într-o anumită măsură, și datorită metabolitul activ 4-aminoantipirină (AA). Valorile ASC pentru AA reprezintă aproximativ 25% din

valorile ASC pentru MAA. Metaboliții 4-N-acetil aminoantipirină (AAA) și 4-N-formilaminoantipirina (FAA) sunt aparent inactivi farmacologic.

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 plasmatice se face în procent de 58% pentru MAA, 48% pentru AA, 18% pentru FAA și 14% pentru AAA. După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică al metamizolului este de aproximativ 14 minute. După administrarea intravenoasă, aproximativ 96% din doza radiomarcată este recuperată în urină și aproximativ 6% în fecale. După o singură doză orală, 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 o singură doză orală 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.

Pacienți vârstnici și pacienții cu disfuncție hepatică

În tratamentul pacienților vârstnici, ASC crește de 2 - 3 ori. După o doză unică administrată oral, 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.

Copii și adolescenți

Copiii prezintă o eliminare mai rapidă a metaboliților decât adulții.

Insuficiență renală

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

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, 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 corpiilor Heinz.

La câine s-au administrat doze de 30–600 mg/kg pe o perioadă de 6 luni. Începând de la doza de 300 mg/kg, a fost observată apariția anemiei hemolitice, precum și modificări funcționale 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, 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/ 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 (conține substanțe aromatizante naturale; substanțe aromatizante; preparate aromatizante; 1,2-propilen glicol; gliceril triacetat; maltol)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon picurător, constând dintr-un flacon din sticlă de culoarea ambrei (tip III), prevăzut cu un aplicator pentru picurare din PEJD și închis cu un capac cu filet, sigilat și securizat împotriva deschiderii de către copii, din PEÎD/polipropilenă.

Flacon picurător conținând 10 ml, 20 ml, 50 ml sau 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 cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOEEL MANUFACTURING S.R.L.

Str. Bega, nr. 5D, Târgu Mureș, Județul Mureș,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10915/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2013

Reînnoirea autorizației – August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025