REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alvotor 500 mg/ml picături orale, soluţie

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml (20 picături) conţine metamizol sodic monohidrat 500 mg.
1 picătură conţine metamizol sodic monohidrat 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Alvotor conţine sodiu 1,45 mmol (echivalent cu 33,4 mg) per ml (20 picături).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluţie
Soluţie limpede, de culoare galbenă, cu aromă de zmeură

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii 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 şi mod de administrare

Doze

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

Pentru copii și adolescenți cu vârsta de până la 14 ani, se administrează o doză unică de 8 până la 16 mg metamizol sodic monohidrat pe kg greutate corporală. În general, la copii, în caz de febră, este suficientă o doză de 10 mg metamizol sodic monohidrat pe kilogram greutate corporală. 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 aşteptat după un interval de 30 până la 60 minute de la administrarea orală.

Tabelul de mai jos prezintă dozele unice recomandate şi doza zilnică maximă, în funcţie 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 -1 2 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 sodic monohidrat 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 funcţie de greutate sau vârstă.

		Doză unică	
Greutate corporală (kg)	vârstă	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 pacienţi

Vârstnici, pacienţi debilitaţi şi pacienţi cu clearance-ul creatininei redus
Doza trebuie redusă la pacienţii vârstnici, la pacienţii debilitaţi şi la cei cu clearance-ul creatininei redus, deoarece eliminarea produşilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

Insuficienţă hepatică şi insuficienţă 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, experienţa privind utilizarea de metamizol pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi renală severă este insuficientă.

Mod de administrare
Administrare orală.

Metamizolul este disponibil în diferite forme de administrare. Alegerea tipului 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 aşteptat după un interval de 30 până la 60 minute de la administrarea orală si 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 anafilactoide.

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

Durata utilizării
Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea bolii.

4.3 Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţa activă sau alte pirazolone sau pirazolidine. Această categorie include şi pacienţii care, de exemplu, au dezvoltat agranulocitoză sau reacții cutanate severe după utilizarea acestor substanțe (a se vedea pct. 4.4 și 4.8);
- hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.;
- la pacienţii diagnosticaţi cu sindrom de astm bronşic indus de analgezice sau cu intoleranţă la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/edem, adică pacienţi care reacţionează prin bronhospasm sau alte tipuri de reacţii anafilactoide (cum sunt urticarie, rinite, angioedem) la administrarea de salicilaţi, 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 Atenţionări şi precauţii 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 idiosincratică. 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 conţine derivatul de pirazolonă metamizol şi este asociat în cazuri rare cu şoc şi agranulocitoză, care pot pune viaţa în pericol (vezi pct. 4.8).

Pacienţii care dezvoltă reacţii anafilactoide la *Alvotor* prezintă un risc special de a dezvolta reacţii similare la alte analgezice non-narcotice.

Pacienţii care dezvoltă o reacţie anafilactoidă sau alte reacţii mediate imunologic (de exemplu, agranulocitoză) la *Alvotor* prezintă, de asemenea, un risc special de a dezvolta reacţii similare la alte pirazolone şi 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*.

Agranulocitoză
Dacă apare neutropenie (< 1500 neutrofile/mm³), tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar hemoleucograma completă trebuie monitorizată până la normalizare (pentru informații detaliate despre agranulocitoză, consultați pct. 4.3, 4.8 și avertismentul de la începutul pct. 4.4).

Trombocitopenie
Dacă pe piele și pe membranele mucoase apar semne de trombocitopenie, cum sunt tendința crescută de sângerare şi peteşii (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 şi trebuie monitorizat numărul celulelor sanguine; monitorizarea trebuie continuată până când numărul celulelor sanguine revine în limita valorilor normale (vezi pct. 4.8). Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă în cursul tratamentului sunt observate semne şi simptome care indică o discrazie sanguină (de exemplu, o deteriorare a stării generale, infecţie, febră persistentă, hematoame, sângerări, paloare).

Reacţii anafilactice/anafilactoide
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 anafilactoide.

Riscul de apariţie a reacţiilor anafilactoide severe în cazul utilizării de *Alvotor* este deosebit de crescut la pacienţii cu:
- sindrom de astm bronşic indus de analgezice sau intoleranţă la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/angioedem (vezi pct. 4.3),
- astm bronşic, în special concomitent cu rino-sinuzită şi polipi nazali,
- urticarie cronică,
- intoleranţă la agenţi de colorare (de exemplu, tartrazină) sau conservanţi (de exemplu, benzoaţi),
- intoleranţă la alcool. Aceşti pacienţi reacţionează chiar şi la cantităţi minime de băuturi alcoolice prin simptome cum sunt strănut, lăcrimare şi eritem facial sever. Existenţa unei asemenea intoleranţe la alcool poate indica un sindrom de astm bronşic indus de analgezice, nediagnosticat anterior (vezi pct. 4.3).

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

Înainte de administrarea *Alvotor*, trebuie efectuată anamneza. La pacienţii cu risc crescut de reacţii anafilactoide, utilizarea *Alvotor* trebuie să se facă numai după evaluarea cu atenţie a riscurilor potenţiale 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 şi trebuie să fie disponibile facilităţi pentru situaţii de urgenţă medicală.

Reacţii 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 plasmatice 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.

Reacţii hipotensive izolate
Alvotor poate induce reacţiile hipotensive (vezi şi pct. 4.8). Aceste reacţii pot fi dependente de doză. Riscul este crescut pentru administrarea parenterală în comparație cu administrarea enterală.

Riscul apariţiei acestor reacţii este crescut:
- la injectarea intravenoasă prea rapidă (vezi pct. 4.2);
- la pacienţii cu hipotensiune arterială preexistentă, hipovolemie sau deshidratare, instabilitate circulatorie sau insuficienţă circulatorie preexistentă (de exemplu, pacienţi cu infarct miocardic sau politraumatism);
- la pacienţi cu febră mare.

Prin urmare, la aceşti pacienţi indicaţia de utilizare trebuie stabilită cu atenţie, fiind necesară monitorizare atentă. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu, stabilizare circulatorie) pentru a reduce riscul de reacţii hipotensive.

Alvotor poate fi administrat numai în condiţiile monitorizării atente a parametrilor hemodinamici la pacienţii la care trebuie evitată o scădere a tensiunii arteriale, de exemplu pacienţi cu boală coronariană severă sau stenoză vasculară cerebrală semnificativă.

La pacienţi cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică, *Alvotor* trebuie utilizat numai după evaluarea cu atenţie a raportului dintre beneficii şi riscuri şi numai după ce au fost luate măsurile de precauţie adecvate (vezi pct. 4.2).

Pe ambalajul exterior:
Atenţionare: 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 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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 şi clorpromazină poate duce la hipotermie severă.

Administrarea concomitentă de metamizol şi metotrexat poate creşte efectul hematotoxic al metotrexatului, în special la pacienţii 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 prudenţă la pacienții care iau acid acetilsalicilic în doză mică pentru protecție cardiacă.

Clasa de substanţe active derivate din pirazolonă are un potenţial cunoscut de a determina interacţiuni cu anticoagulante orale, captopril, litiu şi triamteren, precum şi un potenţial de a influenţa eficacitatea medicamentelor antihipertensive şi diuretice. Nu s-a stabilit amplitudinea acestor interacţiuni, în cazul administrării concomitente cu metamizol.

Influența asupra metodelor de examinare
În cazul pacienților tratați cu metamizol, au fost raportate greşeli de laborator privind diagnosticul, bazate pe reacții Trinder sau reacţii asemănătoare Trinder (de exemplu, determinarea nivelului seric al creatininei, triglicteridelor, HDL-colesterolului sau ale acidului uric).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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. Deşi metamizolul este doar un inhibitor slab al sintezei de prostaglandine, nu poate fi exclusă posibilitatea apariţiei de complicaţii perinatale determinate de reducerea agregării plachetare, atât la mamă cât şi la copil.

Metamizolul traversează bariera placentară.

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

Alăptarea
Metaboliţii metamizolului sunt excretaţi 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 capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

În cazul administrării de doze cuprinse în intervalul de doze recomandate, nu s-a raportat niciun caz de afectare a capacităţii de concentrare sau de a reacționa. Totuși, ca măsură de precauție, cel puțin la doze mai mari, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariţie a tulburărilor nervoase, cel puţin în cazul utilizării de doze mai mari, iar folosirea utilajelor, conducerea vehiculelor sau alte activităţi periculoase trebuie evitate. Acest lucru se aplică în mod special situaţiilor în care administrarea a fost asociată cu consumul de alcool.

4.8 Reacţii adverse

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

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 < 1/10
Mai puţin frecvente	≥ 1/1000 < 1/100
Rare	≥ 1/10000 < 1/1000
Foarte rare	< 1/10000
Cu frecvenţă necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tulburări hematologice şi limfatice
Rare: leucopenie
Foarte rare: agranulocitoză, inclusiv cazuri letale sau trombocitopenie
Cu frecvenţă necunoscută: anemie aplastică, pancitopenie, inclusiv cazuri cu evoluţie 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 şi zonelor genitală şi anală. Cu toate acestea, la pacienţii care utilizează concomitent antibiotice aceste semne pot fi minime. Mărirea volumului ganglionilor limfatici şi splinei este mică sau absentă. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este mărită în mod semnificativ iar numărul de granulocite este considerabil redus sau se constată absenţa granulocitelor. În general, dar nu în orice situaţie, valorile hemoglobinei, numărul de eritrocite şi numărul de trombocite sunt normale (vezi pct. 4.4).

Întreruperea imediată a tratamentului este esenţială pentru recuperare. Prin urmare, se recomandă în mod insistent să se întrerupă imediat tratamentul cu *Alvotor*, fără a se mai aştepta 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 peteşii la nivelul pielii și membranelor mucoase.

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

Tulburări ale sistemului imunitar
Rare: reacţii anafilactoide sau anafilactice*
Foarte rare: sindromul astmului bronşic declanşat de analgezice. La pacienţii cu sindromul astmului bronşic declanşat de analgezice, reacţiile de intoleranţă se manifestă, de obicei, sub forma de crize de

astm.
Cu frecvenţă necunoscută: şoc 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, chiar dacă metamizolul a fost administrat anterior fără complicații.

Asemenea reacţii pot apărea în cursul injectării, imediat după administrare precum şi la câteva ore după aceea; totuşi, în majoritatea cazurilor acestea apar în prima oră după administrare.
De obicei, reacţiile mai uşoare se manifestă ca reacţii la nivelul pielii şi mucoaselor (de exemplu, prurit, senzaţie de arsură, eritem, urticarie, tumefiere), dispnee şi, mai rar, tulburări gastrointestinale. Astfel de reacţii uşoare pot deveni severe prin apariţia de manifestări cum sunt urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv edem laringian), bronhospasm sever, aritmii cardiace, scădere marcată a tensiunii arteriale (uneori precedată de o creştere a tensiunii arteriale), şoc circulator.

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

Afecţiuni cardiace
Cu frecvenţă necunoscută: sindromul Kounis.

Tulburări vasculare
Mai puţin frecvente: reacţii hipotensive în cursul administrării sau după administrare, care pot fi de origine farmacologică, neînsoţite de alte semne de reacţie anafilactoidă sau anafilactică. Acest tip de reacţie poate determina o scădere marcată a tensiunii arteriale. Injectarea intravenoasă rapidă creşte riscul apariţiei unei asemenea reacţii hipotensive.

În contextul hiperpirexiei, în funcţie de doza administrată, poate să apară o reducere severă a tensiunii arteriale, neînsoţită de alte simptome ale unei reacţii 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)

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Mai puţin frecvente: exantem indus de administrarea medicamentului
Rare: erupţii 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 şi 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 interstițiale acută.

Tulburări generale şi 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 reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome în caz de supradozaj:
Supradozajul acut este urmat de greaţă, vărsături, durere abdominală, disfuncţie renală/insuficienţă renală acută (de exemplu, cu un tablou clinic de nefrită interstiţială) şi, mai rar, de simptome ale sistemului nervos central (ameţeli, somnolenţă, comă, convulsii) şi o scădere a tensiunii arteriale, uneori incluzând şoc şi tahicardie.
După administrarea de doze foarte mari, eliminarea de acid rubazonic poate determina o coloraţie roşie 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 absorbţiei în organism (de exemplu, administrare de cărbune activat). Metabolitul principal (4-N-metilaminoantipirină) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare a plasmei.
Tratamentul intoxicaţiei şi prevenirea complicaţiilor severe poate necesita măsuri generale şi specifice de monitorizare şi tratament în condiţii de terapie intensivă.

Măsuri de urgență în cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate (șoc):
Întrerupeţi injectarea la primele semne clinice de şoc (de exemplu, reacţii cutanate cum sunt urticarie și înroșire, neliniște, cefalee, transpirație, greață). Păstrați acul în venă sau creați un acces venos. În plus, faţă de măsurile obişnuite de urgenţă, cum sunt poziţia cap-trunchi-jos, păstrarea căilor respiratorii libere, poate fi necesară administrarea de oxigen, administrarea de simpatomimetice, de glucocorticoizi sau reechilibrarea hidroelectrolitică,

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; alte analgezice şi antipiretice; pirazolone, codul ATC: N02BB02

Metamizolul este un derivat de pirazolonă şi are proprietăţi analgezice, antipiretice şi spasmolitice. Mecanismul de acţiune nu este 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 Proprietăţi farmacocinetice

După administrarea orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul farmacologic activ 4-N-metilaminoantipirina (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, şi 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-formilamino-antipirina (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 ± 1%, AA 6 ± 3%, AAA 26 ± 8% și FAA 23 ± 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 ± 0,5 ore pentru MAA, 3,7 ± 1,3 ore pentru AA, 9,5 ± 1,5 ore pentru AAA și 11,2 ± 1,5 ore pentru FAA.

Pacienţi vârstnici şi pacienţii cu disfuncţie 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 şi adolescenţi
Copiii prezintă o eliminare mai rapidă a metaboliților decât adulții.

Insuficienţă 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 siguranţă

Au fost efectuate studii de toxicitate subcronică şi cronică la diferite specii de animale. La şobolan s-a administrat oral o doză de 100–900 mg metamizol sodic/kg greutate corporală, pe o perioadă de 6 luni. La doza cea mai mare (900 mg/kg greutate corporală), a fost observată după 13 săptămâni o creştere a reticulocitelor şi a corpusculilor interni Ehrlich.

La câine s-au administrat doze de 30–600 mg/kg greutate corporală pe o perioadă de 6 luni. Începând de la doza de 300 mg/kg greutate corporală, a fost observată apariţia anemiei hemolitice, precum şi modificări funcţionale renale şi hepatice.

Investigaţiile *in vitro* şi *in vivo* asupra mutagenităţii metamizolului au dus la rezultate contradictorii.

Investigaţiile pe termen lung efectuate la şobolan nu au dat indicaţii privind existenţa unui potenţial tumorigen. În 2 din 3 studii pe termen lung efectuate la şoarece, au fost observate incidenţe crescute ale adenoamelor hepatocelulare în cazul utilizării de doze mari.

Studiile de embriotoxicitate efectuate la şobolan şi iepure nu au adus dovezi privind existenţa vreunui efect teratogen.

Efecte embrioletale au fost observate la iepure, începând de la doza zilnică de 100 mg/kg greutate corporală, doză care nu a avut efecte toxice la mamă. La şobolan, efectele embrioletale au apărut la doze toxice pentru mamă. La şobolan, dozele zilnice mai mari de 100 mg/kg greutate corporală au dus

la prelungirea gestaţiei şi complicaţii la naştere, însoţite de o creştere a mortalităţii în rândul femelelor şi puilor.

Testele de fertilitate au indicat o uşoară reducere a frecvenţei gestaţionale la generaţia parentală, la doze de peste 250 mg/kg greutate corporală/ zi. Fertilitatea generaţiei F1 nu a fost afectată.

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Zaharină sodică
Sucraloză
Aromă de zmeură (conţine substanţe aromatizante naturale; substanţe aromatizante; preparate aromatizante; 1,2-propilen glicol; gliceril triacetat; maltol)
Apă purificată

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni
Perioada de valabilitate după prima deschidere:6 luni

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

Flacon picurător conţinând 10 ml, 20 ml, 50 ml sau 100 ml picături orale, soluţie.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

BIOEEL MANUFACTURING S.R.L.
Str. Bega, nr. 5D, Târgu Mureş, Județul Mureş,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

10915/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Autorizare – Octombrie 2013
Reînnoirea autorizaţiei – August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2026