

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Algocalmin 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 40 mg (sub formă de monohidrat) și sodiu 32,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate oblongi, de culoare albă până la slab-gălbuie, cu dimensiuni de aproximativ 16,2 x 8,2 mm, prevăzute cu linie mediană. Linia mediană este destinată numai pentru facilitarea ruperii comprimatului pentru a fi înghițit mai ușor și nu pentru a fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Algocalmin este indicat pentru:

- durere severă acută și cronică.
- febră mare, care nu răspunde la alte măsuri terapeutice.

Algocalmin este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este dependentă de intensitatea durerii sau a febrei și de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la Algocalmin. Trebuie aleasă întotdeauna cea mai mică doză necesară pentru a controla durerea și/sau febra.

În multe cazuri, administrarea orală este suficientă pentru a obține o analgezie satisfăcătoare. Dacă este necesară apariția rapidă a efectului analgezic sau dacă nu este indicată administrarea orală (de exemplu, în caz de vărsături, tulburări de deglutiție etc.), se recomandă administrarea intravenoasă sau intramusculară. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că administrarea parenterală este asociată cu un risc ridicat de reacții anafilactice/anafilactoide.

La adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (> 53 kg), se poate administra o doză până la 1000 mg metamizol, sub forma unei doze unice, această doză putând fi administrată până la de 4 ori pe zi, la intervale de 6-8 ore, ceea ce corespunde unei doze zilnice maxime de 4000 mg. Un efect clar poate fi așteptat după 30 până la 60 minute de la administrarea orală și acesta durează de obicei aproximativ 4 ore.

Dacă efectul unei doze unice este insuficient sau întârziat, atunci când efectul analgezic scade, este posibilă administrarea repetată, până la dozele zilnice maxime enumerate în tabelul de mai jos.

Următorul tabel prezintă dozele unice recomandate și dozele maxime zilnice, în funcție de greutate sau vârstă:

Greutate corporală	Vârstă	Doza unică		Doza zilnică maximă	
		(comprimate)	(mg)	(comprimate)	(mg)
kg	(luni/ani)				
>53	≥ 15 ani	1-2	500-1000	8	4000

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Deoarece viteza de eliminare este scăzută în caz de insuficiență renală sau hepatică, trebuie evitată administrarea unor doze mari, repetate. Nu este necesară scăderea dozei atunci când este administrat numai pentru o perioadă scurtă de timp.

Până în prezent, nu există suficientă experiență legată de utilizarea pe termen lung a metamizolului la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severe.

Vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu un clearance scăzut al creatininei

Doza trebuie scăzută la vârstnici, la pacienții debilitați și la cei cu un clearance scăzut al creatininei, deoarece eliminarea produșilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

Copii și adolescenți

Pentru schema terapeutică consultați tabelul de mai sus.

Algocalmin nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenți cu vârsta mai mică de 15 ani din cauza cantității fixe de 500 mg metamizol conținută în fiecare comprimat. Sunt disponibile alte forme farmaceutice/concentrații care pot fi dozate corespunzător pentru copiii de vârstă mai mică.

Durata tratamentului

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea afecțiunii.

În cazul tratamentului pe termen lung cu Algocalmin, este necesară efectuarea regulată a hemoleucogramei, inclusiv formula leucocitară.

Mod de administrare

Administrare orală

Se recomandă înghițirea comprimatelor întregi, fără a fi mușcate, împreună cu o cantitate suficientă de apă (aproximativ jumătate de pahar).

Algocalmin poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți derivați de pirazonă (de exemplu fenazonă, propifenazonă) sau la pirazolidine (de exemplu fenilbutazonă, oxibutazonă), aceasta incluzând și pacienți care, de exemplu, au dezvoltat agranulocitoză după utilizarea uneia dintre aceste substanțe, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență a măduvei hematoformatoare (de exemplu, după administrarea de citostatice) sau tulburări ale sistemului hematopoietic.
- Utilizarea la pacienți cunoscuți cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări de tipul urticariei/ angioedemului, care reacționează cu bronhospasm sau alte tipuri de reacții anafilactoide (de exemplu urticarie, rinită, angioedem) la salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-narcotice, cum sunt diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen.
- Deficit congenital de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (risc de hemoliză).
- Porfirie hepatică acută intermitentă (risc de acutizare a porfiriei).
- În trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoză

Agranulocitoza indusă de metamizol este o afecțiune cu etiologie imunoalergică, care durează cel puțin o săptămână. Aceste reacții sunt foarte rare, pot fi severe, pot pune în pericol viața și pot fi letale. Nu sunt dependente de doză și pot să apară oricând în cursul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să oprească imediat tratamentul și să se adreseze imediat medicului dacă apar oricare dintre următoarele simptome, posibil corelate cu neutropenia: febră, frisoane, dureri în gât, ulcerații la nivelul cavității bucale.

Dacă apare neutropenie (<1500 neutrofile/mm³), tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar hemoleucograma completă trebuie controlată de urgență. Hemoleucograma trebuie monitorizată până la revenirea valorilor la normal.

Efectuarea în mod regulat a hemoleucogramei (incluzând formula leucocitară) este, de asemenea, necesară în cazul tratamentului pe termen lung cu metamizol (vezi și pct. 4.2).

Pancitopenie

Dacă apare pancitopenie, tratamentul trebuie imediat întrerupt și hemoleucograma completă trebuie monitorizată până la revenirea parametrilor la valorile normale. Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină în timpul tratamentului (de exemplu deteriorarea stării generale, infecție, febră persistentă, echimoze, sângerare, greață).

Reacții cutanate severe

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

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, utilizarea de metamizol trebuie întreruptă imediat și nu trebuie reluată niciodată (vezi pct. 4.3).

Anafilaxia/reacțiile anafilactoide:

Prezintă risc deosebit de a dezvolta reacții anafilactoide potențial severe la metamizol în special pacienții cu (vezi pct. 4.3):

- sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări de tipul urticariei/angioedemului (vezi pct. 4.3).
- astm bronșic, în special la pacienții cu rinosinuzită concomitentă sau polipoză nazală.
- urticarie cronică.
- intoleranță/hipersensibilitate la coloranți (de exemplu tartrazină) sau la conservanți (de exemplu benzoați).
- intoleranță la alcool etilic. Acești pacienți reacționează chiar și la cantități mici de băuturi alcoolice, cu simptome cum sunt strănut, lăcrimare și eritem facial pronunțat. Intoleranța la alcool poate indica existența unui sindrom de astm bronșic indus de analgezice nedagnosticat anterior (vezi pct. 4.3).

Înainte de administrarea metamizolului, pacienților trebuie să li se efectueze o anamneză corespunzătoare. La pacienții cu risc crescut pentru reacții anafilactoide, metamizolul trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a riscului posibil, comparat cu beneficiul așteptat. Dacă urmează să se administreze metamizol în astfel de condiții, pacientul trebuie monitorizat cu atenție și trebuie avute la dispoziție mijloacele necesare pentru un tratament de urgență.

Șocul anafilactic poate să apară în principal la pacienții sensibili. Prin urmare este necesară precauție sporită la pacienții cu astm bronșic sau cu teren atopic (vezi pct. 4.3).

Reacții izolate de hipotensiune arterială

Metamizolul poate induce reacții de hipotensiune arterială (vezi și pct. 4.8). Aceste reacții pot fi dependente de doză. Probabilitatea de apariție este mai mare la administrarea parenterală, față de cea orală.

Riscul de apariție al unor astfel de reacții este, de asemenea, crescut la

- pacienți cu hipotensiune arterială preexistentă, hipovolemie sau deshidratare, cu instabilitate circulatorie sau cu insuficiență circulatorie la debut.
- pacienți cu febră mare.

La astfel de pacienți, indicația de administrare trebuie stabilită cu prudență deosebită și aceștia trebuie monitorizați cu atenție sporită. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu stabilizare hemodinamică), pentru a diminua riscul de reacții de hipotensiune arterială.

La pacienții la care scăderea tensiunii arteriale trebuie evitată, cum sunt pacienții cu stenoză severă a arterelor coronare sau cerebrale, metamizolul trebuie administrat numai sub monitorizare atentă a parametrilor hemodinamici.

La pacienții cu afectare a funcției renale sau hepatice, trebuie evitată administrarea de doze mari de metamizol, deoarece excreția acestuia este redusă la acești pacienți.

Afecțiuni hepatice induse de medicament

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut de la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații serice crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicament (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 testare

La pacienții care urmează tratament cu metamizol, au fost raportate anomalii în rezultatele testelor de laborator și de diagnostic bazate pe reacția Trinder sau reacții similare (de exemplu, determinarea concentrațiilor serice ale creatininei, trigliceridelor, colesterolului HDL sau acidului uric).

Algocalmin conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu 32,7 mg per comprimat, echivalent cu 1,6% din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea metamizolului concomitent cu metotrexat poate crește toxicitatea hematologică a metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată.

Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic (AAS) asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Prin urmare, această administrare concomitentă trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu doze mici de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante:

Metamizolul poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de metamizol cu bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatiche 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 plasmatiche ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile numai date limitate în ceea ce privește utilizarea metamizolului la femeile gravide. Pe baza datelor publicate, colectate de la femeile gravide expuse la metamizol în timpul primului trimestru de sarcină (n=568), nu au fost identificate dovezi ale efectelor teratogene sau embriotoxice. În anumite cazuri, administrarea unor doze unice de metamizol în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină poate fi acceptabilă, atunci când nu există alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, în general, nu este recomandată utilizarea de metamizol în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină. Administrarea în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (afectare renală și îngustare a canalului arterial) și, prin urmare, este contraindicată utilizarea de metamizol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale de metamizol în cel de-al treilea trimestru de sarcină, trebuie verificate lichidul amniotic și canalul arterial cu ajutorul ecografiei și ecocardiografiei. Metamizolul traversează bariera placentară. La animale, metamizolul a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Produce de metabolizare a metamizolului trec în laptele uman în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat. Prin urmare, trebuie evitată, în special, administrarea repetată a metamizolului în timpul alăptării. În cazul administrării unei doze unice de metamizol, mamele sunt sfătuite să colecteze și să arunce laptele matern timp de 48 ore de la administrarea dozei.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice.

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

În intervalul de doze recomandate, nu se cunoaște nicio afectare a capacității de concentrare sau a capacității de răspuns. Cu toate acestea, ca măsură de precauție, cel puțin la doze mai mari, trebuie luată în considerare posibilitatea de afectare, iar pacienții nu trebuie să folosească utilaje, să conducă vehicule sau să se angajeze în alte activități periculoase. Acest lucru este valabil în special în combinație cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în categorii de frecvență folosind 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 (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Clasificarea pe aparate sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Anemie aplastică ¹ Agranulocitoză și pancitopenie, inclusiv cazuri letale ¹ Leucopenice ¹ Trombocitopenie ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Șoc anafilactic ² Reacții anafilactoide sau anafilactice ² Reacții la nivelul pielii și mucoaselor (prurit, senzație de arsură, înroșire, urticarie, tumefiere), dispnee și, mai rar, manifestări gastrointestinale ³

Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Kounis
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Reacții de hipotensiune arterială ⁴
Tulburări gastrointestinale	Cu frecvență necunoscută	Hemoragie gastrointestinală
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni hepatice induse de medicament, inclusiv hepatită acută, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Erupție cutanată tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată fixă indusă de medicament Sindrom Stevens-Johnson sau NET ⁵ DRESS ⁵
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Agravare a insuficienței renale ⁶
	Cu frecvență necunoscută	Nefrită acută interstițială

- ¹ Aceste reacții sunt considerate a fi de natură imunologică. Aceste reacții pot apărea, de asemenea, chiar dacă administrarea anterioară de metamizol a fost fără complicații. Cazurile izolate demonstrează că riscul de agranulocitoză poate fi potențial mai mare dacă metamizolul este administrat mai mult de 1 săptămână. Această reacție nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment al tratamentului. Se caracterizează prin febră mare, frisoane, dureri în gât, dificultăți la înghițire, precum și inflamații la nivelul gurii, nasului, gâtului și regiunii genitale sau anale. La pacienții tratați cu antibiotice, aceste semne pot fi, totuși, minime. Inflamarea ganglionilor limfatici sau a splinei este minimă sau absentă. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este semnificativ accelerată, numărul granulocitelor este redus considerabil sau acestea sunt complet absente. De obicei, dar nu în toate cazurile, valorile hemoglobinei, eritrocitelor și trombocitelor sunt normale (vezi pct. 4.4).
- ² Aceste reacții pot fi grave și pot pune viața în pericol, pot fi chiar letale în unele cazuri. Ele pot apărea, de asemenea, chiar dacă administrarea anterioară repetată de metamizol a fost fără complicații. Pot să apară imediat după sau la câteva ore după administrarea metamizolului; cu toate acestea, apar de obicei în prima oră după utilizare.
- ³ Astfel de reacții ușoare pot deveni severe, cu manifestări cum sunt urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv edem laringian), bronhospasm sever, aritmii cardiace, scădere marcată a tensiunii arteriale (uneori și cu o creștere anterioară a tensiunii arteriale) și șoc circulator. La pacienții cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice, intoleranța se manifestă de obicei ca o criză de astm bronșic.
- ⁴ Acestea pot fi de origine farmacologică și nu sunt însoțite de alte semne ale unei reacții anafilactoide sau anafilactice. O astfel de reacție duce doar rareori la o scădere severă a tensiunii arteriale.
- ⁵ În asociere cu tratamentul cu metamizol, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).
- ⁶ În cazuri foarte rare, în special la pacienții cu antecedente de boală renală, poate apărea afectarea acută a funcției renale (insuficiență renală acută), în unele cazuri cu oligurie, anurie sau proteinurie.

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 cazul supradozajului acut simptomele raportate includ greață, vărsături, dureri abdominale, afectare a funcției renale/insuficiență renală acută (de exemplu ca urmare a nefritei interstițiale) și, mai rar, simptome la nivelul sistemului nervos central (amețeli, somnolență, comă, convulsii), scădere marcată a tensiunii arteriale, care uneori poate progresa până la șoc și tahicardie.

După administrarea în doze foarte mari, excreția de acid rubazonic poate determina colorarea în roșu a urinei.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific pentru metamizol. Dacă metamizolul a fost ingerat doar de puțin timp, scăderea absorbției sistemice poate fi încercată prin măsuri primare de detoxifiere (de exemplu, lavaj gastric) sau prin scăderea absorbției (de exemplu, administrarea de cărbune activat).

Metabolitul principal (4-N-metilaminoantipirină(MAA)) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare plasmatică.

Atât tratamentul intoxicației cât și prevenirea complicațiilor necesită internarea într-o unitate de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; alte analgezice și antipiretice; pirazolone;

Codul ATC: N02BB02

Mecanism de acțiune

Metamizolul este un derivat de pirazonă cu proprietăți analgezice, antipiretice și spasmolitic.

Mecanismul de acțiune nu este pe deplin cunoscut. Rezultatele anumitor cercetări indică faptul că atât metamizolul, cât și metabolitul său principal MAA au atât un mecanism central de acțiune, cât și unul periferic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul farmacologic activ MAA. Biodisponibilitatea MAA este de aproximativ 90% și este ceva mai mare după administrarea orală, decât după administrarea parenterală. Ingestia concomitentă de alimente nu are niciun efect relevant asupra farmacocineticii metamizolului.

Distribuție

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

Metabolizare

Eficacitatea clinică se datorează preponderent MAA, dar într-o anumită măsură și metabolitului 4 aminoantipirină (AA). Valorile ASC pentru AA reprezintă aproximativ 25% din valorile ASC pentru MAA. Metaboliții 4-N-acetilaminoantipirină (AAA) și 4-N-formilaminoantipirină (FAA) sunt aparent inactivi farmacologic.

Eliminare

După o singură doză administrată oral, un procent de 85% din cantitatea de metaboliți a fost identificat ca fiind eliminat prin urină. Dintre aceștia, MAA a reprezentat 3±1%, AA a reprezentat 6±3%, AAA a reprezentat 26±8% și FAA a reprezentat 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.

Liniaritate/ non-liniaritate

Trebuie remarcat faptul că toți metaboliții au o farmacocinetică non-liniară. Semnificația clinică a acestui fenomen nu este cunoscută. În tratamentul pe termen scurt, acumularea de metaboliți este nesemnificativă.

Vârstnici

În cazul tratamentului la pacienți vârstnici, ASC este crescută de 2 până la 3 ori.

Insuficiență hepatică

După o singură administrare orală, timpul de înjumătățire al MAA și al FAA la pacienții cu ciroză hepatică a crescut de aproximativ 3 ori, în timp ce timpul de înjumătățire al AA și AAA nu a crescut în aceeași măsură. Dozele mari trebuie evitate la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Datele disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală arată o rată redusă de eliminare pentru unii metaboliți (AAA și FAA). Prin urmare, la această categorie de pacienți trebuie evitate dozele mari.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

DL minimă de metamizol la șoarece și șobolan: aproximativ 4000 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală. Semnele de intoxicație au fost tahipnee, sedare și convulsii înaintea decesului.

Toxicitate cronică

După o perioadă de 4 săptămâni, injecțiile intravenoase cu metamizol au fost tolerate la șobolan (150 mg/kg greutate corporală pe zi) și la câine (50 mg/kg greutate corporală pe zi). S-au efectuat studii de toxicitate orală cronică la șobolan și câine, cu durata de 6 luni: dozele zilnice de până la 300 mg/kg greutate corporală la șobolan și de până la 100 mg/kg greutate corporală la câine nu au provocat niciun semn de intoxicație. La ambele specii, dozele mai mari au determinat modificări chimice în ser și hemosideroză la nivelul ficatului și splinei; au fost raportate, de asemenea, simptome de anemie și toxicitate medulară.

Mutagenitate

Atât rezultatele pozitive, cât și cele negative au fost descrise în literatură. Cu toate acestea, studiile *in vitro* și *in vivo* cu materialul Hoechst sortat specificat nu au arătat nicio dovadă de capacitate mutagenă.

Carcinogenitate

Nu au fost demonstrate efecte carcinogene ale metamizolului în studiile pe parcursul vieții la șobolan și la șobolan NMRI.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile la șobolan și iepure nu indică potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Macrogol 6000

Povidonă (K25)
Stearat de magneziu
Amidon de cartof

Film

Talc
Copolimer bazic metacrilat butilat,
Dioxid de titan (E171)
Stearat de magneziu
Ulei de ricin (rafinat)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere opace din PVC/Al într-o cutie de carton.
Mărimi de ambalaj: 12, 20, 30, 50, 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.
Orice medicament nefolosit sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale în vigoare.

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

14462/2022/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022