

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Algostop 500 mg pulbere pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală în plic

Pulbere albă sau aproape albă, cu miros de căpșuni.

Soluție reconstituită incoloră, limpede până la aproape opalescentă, cu miros de căpșuni

Conținutul plicului se dizolvă într-un pahar cu 100 ml apă rece sau apă la temperatura camerei și se bea.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dureri acute severe postlezionale sau postoperatorii, colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate.

Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

La adulți

1-2 plicuri (500 - 1000 mg) de 1-3 ori pe zi.

Doza și durata tratamentului vor fi determinate în funcție de intensitatea sindromului dureros.

La copii în vârsta de peste 15 ani

1-2 plicuri (500 - 1000 mg) de 1-3 ori pe zi.

Doza în 24 ore nu trebuie să depășească 5 g metamizol sodic aproximativ (aproximativ 70 mg/kg).

Mod de administrare

Conținutul plicului se dizolvă într-un pahar cu 100 ml apă rece sau apă la temperatura camerei și se bea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alți derivați de pirazonă (de exemplu fenazonă, propifenazonă) sau la pirazolidine (de exemplu fenilbutazonă, oxifenbutazonă), inclusiv antecedente de agranulocitoză provocată de una dintre aceste substanțe.
- Granulocitopenie ($<1500/\text{mm}^3$) sau antecedente de agranulocitoză de diverse cauze.
- Insuficiență a măduvei hematoformatoare (de exemplu, după administrarea de citostatice) sau tulburări ale sistemului hematopoietic.
- Antecedente de bronhospasm sau alte reacții anafilactoide (de exemplu urticarie, rinită, angioedem) la analgezice, cum sunt: salicilați (acid acetilsalicilic), paracetamol, diclofenac, ibuprofen, indometacin, naproxen.
- Porfirie hepatică (risc de acutizare a porfiriei).
- Deficit congenital de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (risc de hemoliză).
- Insuficiență renală, hepatică sau cardiacă severe;
- În primul și ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rar, în cursul administrării, pot să apară reacții adverse cu potențial letal, induse de metamizol: agranulocitoza și șocul anafilactic, care pot evolua până la deces.

Agranulocitoză

Agranulocitoza indusă de metamizol este un proces imunoalergic care durează cel puțin o săptămână. Această reacție este foarte rară, poate fi severă, pune în pericol viața și poate fi letală.

Nu este dependentă de doză și poate să apară oricând în cursul tratamentului.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să oprească administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului dacă apar oricare dintre următoarele semne sau simptome, posibil corelate cu neutropenia: febră, frisoane, dureri în gât, ulcerații la nivelul cavității bucale.

Dacă apare neutropenie (<1500 neutrofile/ mm^3), tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar hemoleucograma completă trebuie controlată de urgență și monitorizată până la revenirea valorilor la normal.

Pancitopenia

În caz de pancitopenie, trebuie întrerupt imediat tratamentul, iar hemoleucograma completă trebuie monitorizată până la revenirea valorilor la normal.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice în timpul administrării de metamizol (de exemplu stare generală de rău, infecție, febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare).

Șocul anafilactic: apare, în principal, la pacienți sensibili. De aceea, metamizolul trebuie prescris cu prudență la pacienți astmatici sau cu teren atopic (vezi pct. 4.3).

Anafilaxia/reacțiile anafilactoide:

La alegerea căii de administrare, trebuie luat în considerare faptul că administrarea parenterală este însoțită de un risc mai mare de apariție a reacțiilor anafilactice/anafilactoide.

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

- astm bronșic, în special în cazul unei polipoze rinosinusale concomitente.
- urticarie cronică.
- intoleranță la alcool etilic, de exemplu pacienții care reacționează chiar și la cantități mici de băuturi alcoolice, cu simptome cum sunt strănut, lăcrimare și înroșirea pronunțată a feței. Intoleranța la alcool poate indica existența unui sindrom de astm indus de analgezice nedignosticat anterior.
- intoleranță la coloranți (de exemplu tartrazină) sau conservanți (de exemplu benzoați).

Înainte de a se administra metamizol, pacientului trebuie să i se facă o anamneză corespunzătoare.

La pacienții la care s-a descoperit că au un risc deosebit 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, este necesară supraveghere medicală atentă și trebuie avute la dispoziție mijloacele necesare pentru un tratament de urgență.

Reacții adverse cutanate severe

La utilizarea de metamizol, au fost raportate reacții adverse cutanate care pun în pericol viața (sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică). Dacă apar simptome sau semne de sindrom Stevens-Johnson sau de necroliză epidermică toxică (cum sunt erupție cutanată progresivă, de multe ori cu vezicule sau leziuni ale mucoasei), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu metamizol și acesta nu mai trebuie vreodată reînceput.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate și monitorizați cu atenție, în special în primele săptămâni de tratament.

Hipotensiunea arterială

Administrarea metamizolului poate determina, în unele cazuri, hipotensiune arterială izolată (vezi și pct. 4.8).

Aceste reacții sunt, probabil, dependente de doză.

Pentru a evita apariția hipotensiunii arteriale severe, pot fi necesare anumite măsuri preventive (de exemplu stabilizare hemodinamică):

- La pacienții cu hipotensiune arterială preexistentă, cu pierdere de lichide sau deshidratare, cu instabilitate circulatorie sau cu insuficiență circulatorie la debut, este necesară stabilizarea hemodinamică înainte de administrarea metamizolului.
- La pacienții cu febră mare, trebuie luate măsuri de precauție.

La astfel de pacienți, indicația de administrare a metamizolului trebuie stabilită cu prudență deosebită și, dacă se va administra metamizol în aceste situații, trebuie utilizat sub supraveghere medicală strictă. Pot fi necesare măsuri preventive (stabilizare hemodinamică) pentru a diminua riscul 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 hemodinamică atentă.

În timpul administrării de metamizol, trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice.

La pacienții cu afectare a funcției renale sau hepatice, trebuie evitată administrarea de doze mari de metamizol, deoarece este redusă viteza de eliminare a acestuia.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metamizolul sodic poate să scadă concentrația plasmatică a ciclosporinei; în consecință, în cazul administrării concomitente, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a ciclosporinei, precum și creatininemia.

De asemenea, poate potența efectul alcoolului etilic.

Utilizarea metamizolului împreună cu metotrexat poate crește hematotoxicitatea metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, această asociere trebuie evitată. Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Prin urmare, această asociere trebuie utilizată cu precauție la pacienții care iau doze mici de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

Metamizolul poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de bupropionă. Prin urmare, este recomandată precauție la administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă.

Nu se recomandă asocierea metamizolului cu alte medicamente cunoscute ca mielotoxice. Derivații de pirazonă pot interacționa cu captopril, litiu și triamteren. Metamizolul poate să modifice eficacitatea antihipertensivelor și diureticelor (cu excepția furosemidului).

La pacienții care utilizează metamizol a fost raportată interferența cu testele de laborator care utilizează reacția Trinder sau reacții asemănătoare (de exemplu teste pentru măsurarea valorilor serice ale creatininei, trigliceridelor, colesterolului HDL și acidului uric).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile preclinice efectuate la animale, cu doze mari de metamizol, au pus în evidență efecte teratogene.

Metamizolul traversează bariera placentară. La făt există riscul afectării hematologice. Administrarea metamizolului într-un moment apropiat de cel al nașterii poate determina închiderea prematură a canalului arterial. Metamizolul este doar un slab inhibitor al sintezei prostaglandinelor, dar nu poate fi exclus riscul apariției de complicații perinatale, ca urmare a afectării agregării plachetare, atât la mamă, cât și la nou-născut.

Ca urmare a datelor prezentate, administrarea metamizolului este contraindicată în primul și în ultimul trimestru de sarcină; în trimestrul al doilea se poate utiliza numai dacă este absolut necesar, în doze cât mai mici și pe o perioadă cât mai scurtă.

Alăptarea

Metaboliții medicamentului sunt eliminați în laptele matern. În timpul administrării metamizolului și timp de 48 ore după administrare, alăptarea trebuie evitată.

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

Administrat în dozele recomandate, metamizolul nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

La administrarea de metamizol în doze mari, trebuie luat în considerare faptul că poate afecta capacitatea de concentrare și de reacție, ceea ce constituie un risc de accidente, mai ales dacă se asociază cu consumul de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice:

Anemie aplastică, agranulocitoză și pancitopenie (care pot avea evoluție letală), leucopenie și trombocitopenie.

Aceste reacții sunt considerate de natură imunologică. Ele pot apărea chiar și după ce Algostop a fost utilizat anterior în mai multe rânduri, fără complicații.

Agranulocitoza: poate amenința viața și poate fi letală. Semnele agranulocitozei sunt: leziuni inflamatorii ale mucoaselor (oro-faringiană, perianală și genitală), dureri în gât, febră (chiar persistentă sau recurentă), frisoane. Cu toate acestea, în cazul unui pacient care urmează un tratament antibiotic, simptomele caracteristice agranulocitozei pot fi minime. Viteza de sedimentare a hematiilor este mult

crescută, în timp ce mărirea ganglionilor limfatici, de obicei, este ușoară sau absentă. Din punct de vedere al recuperării, întreruperea imediată a tratamentului are o importanță decisivă; de aceea, în cazul apariției simptomelor enumerate, tratamentul trebuie imediat întrerupt.

Trombocitopenia: semnele includ creșterea tendinței de sângerare și apariția de hemoragii punctiforme la nivelul pielii și mucoaselor (peteșii).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Metamizolul poate determina șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide, care pot fi grave și pot pune viața în pericol, uneori fiind letale. Aceste reacții pot să apară și după mai multe administrări care nu au avut complicații. După administrarea metamizolului comprimate, reacțiile la medicament apar, de obicei, în prima oră după administrare, dar pot să apară și imediat după administrare sau cu o întârziere de câteva ore.

Reacțiile anafilactice/anafilactoide ușoare apar, de obicei, sub forma simptomelor cutanate și mucoase (cum sunt prurit, arsuri, eritem, urticarie, edeme), dispnee și, mai puțin frecvent, ca tulburări gastro-intestinale.

Reacțiile ușoare se pot agrava până la forme severe de urticarie generalizată, angioedem sever (care cuprinde și laringele), bronhospasm sever, aritmie cardiacă, scăderea tensiunii arteriale (uneori precedată de creșterea tensiunii arteriale) și șoc circulator.

La pacienții cu sindrom de astm bronșic și intoleranță la analgezice, reacțiile de intoleranță apar, de obicei, sub forma crizelor astmatice.

Șoc anafilactic: simptomele premonitorii: transpirații reci, scăderea tensiunii arteriale, vertij, senzație de slăbiciune, greață, pigmentare cutanată și asfixie. Acestea se pot asocia cu: edem al feței, prurit, durere anginoasă, tahicardie și senzație de răcire a extremităților.

Tulburări cardiace

Sindrom Kounis.

Tulburări vasculare

Reacții izolate de hipotensiune arterială.

După administrarea metamizolului comprimate poate să apară, ocazional, hipotensiune arterială tranzitorie (posibil mediată farmacologic și nu se asociază cu alte simptome ale reacției anafilactice/anafilactoide); în cazuri rare, această reacție poate să evolueze către o hipotensiune arterială severă.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

În timpul administrării metamizolului au fost descrise crize astmatice, în special la pacienții cu intoleranță la acidul acetilsalicilic.

Tulburări gastro-intestinale

Greață, vărsături și iritație gastrică.

Posibil diaree. Au fost raportate cazuri de sângerări gastro-intestinale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În afara manifestărilor cutanate și mucoase din cadrul reacțiilor anafilactice/anafilactoide menționate mai sus, ocazional, poate să apară erupție medicamentoasă fixă și, rar, erupție cutanată tranzitorie. În cazuri izolate, pot să apară sindrom Stevens-Johnson sau sindrom Lyell (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

În cazuri foarte rare, poate să apară deteriorarea acută a funcției renale (insuficiență renală acută), în special dacă există în antecedente afecțiuni renale, în unele cazuri fiind asociată cu oligurie, anurie sau proteinurie. În cazuri izolate, poate să apară nefrită interstițială acută.

Poate să apară o colorație roșie a urinei la un pH acid, datorită prezenței în concentrație mică în urină a unuia dintre metaboliți: acidul 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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

În cazul supradozajului acut cu metamizol au fost raportate greață, vărsături, dureri abdominale, afectarea funcției renale/insuficiență renală acută (de exemplu ca urmare a nefritei interstițiale) și, mai rar, simptome la nivelul sistemului nervos central (vertij, amețeli, somnolență, comă, convulsii), scăderea tensiunii arteriale (care uneori se poate agrava până la șoc) și aritmie cardiacă (tahicardie).

La administrarea în doze foarte mari, excreția unui metabolit inofensiv (acid rubazonic) poate determina colorarea în roșu a urinei.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific pentru metamizol.

Dacă medicamentul a fost ingerat doar de puțin timp, scăderea absorbției sistemice a substanțelor active 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) 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 și antipiretice, derivați de pirazonă, codul ATC: N02BB02

Metamizolul este un derivat de pirazonă cu proprietăți analgezice, antipiretice și slab antiinflamatorii. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin cunoscut. Rezultatele anumitor cercetări indică faptul că atât metamizolul, cât și metabolitul său principal (4-N-metil-amino-antipirina) au atât un mecanism central de acțiune, cât și unul periferic.

Calmarea durerii, scăderea temperaturii crescute în sindromul febril și efectul antiinflamator sunt atribuite diminuării sintezei prostaglandinelor prin inhibarea ciclooxigenazei.

Efectul se instalează în 30-60 minute după administrarea orală și în aproximativ 30 minute după administrarea parenterală și durează aproximativ 4 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală metamizolul este hidrolizat în totalitate în tubul digestiv, cu formarea unui metabolit farmacologic activ, 4-metil-amino-antipirină (4-MAA), care se absoarbe. Absorbția nu este diminuată de ingestia concomitentă de alimente, dar este ușor întârziată.

Distribuție

4-metil-amino-antipirina și metabolizii săi se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice, difuzează rapid în țesuturi și se elimină în laptele matern.

Metabolizare

Metabolitul principal se metabolizează la nivel hepatic. Principala cale de metabolizare este acetilarea, realizată prin intermediul enzimelor citocromului P 450. Acestea acționează fie asupra 4-MAA, fie asupra metabolitului său demetilat. 4-MAA acetilată și demetilată, este transformată în continuare prin sulfo- sau glucuronoconjugare.

Excreție

Excreția se realizează predominant pe cale urinară (90% din doză). Timpul de înjumătățire prin eliminare al 4-MAA este de 3 ore.

La vârstnici, eliminarea este întârziată, timpul de înjumătățire prin eliminare al 4-MAA fiind de 4,5 ore.

În caz de insuficiență renală acută, s-a observat o scădere a clearance-ului total al 4-MAA și există risc de acumulare a acestuia, în cazul administrării repetate.

Metabolizarea 4-MAA nu a fost afectată în caz de insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică gravă, demetilarea și acetilarea pot fi diminuate semnificativ.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Ciclamat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Aromă de căpșuni 877874 care conține:

cis-3-hexenol,

furaneol,

etil-2-metilbutirat,

acid hexanoic,

cinamate de metil,

maltol,

sirop de glucoză deshidratat din porumb,

gumă arabică,

dioxid de siliciu coloidal anhidru.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 plicuri din PE/Al/hârtie a câte 4,5 g pulbere pentru soluție orală.
Cutie cu 20 plicuri din PE/Al/hârtie a câte 4,5 g pulbere pentru soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEMAX PHARMA LTD
8A, Goritsa str., Sofia 1618, Bulgaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12693/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .