

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metamizol Noridem 500 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 500 mg metamizol sodic monohidrat.

Fiecare fiolă cu 2 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 1000 mg metamizol sodic monohidrat.

Fiecare fiolă cu 5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 2500 mg metamizol sodic monohidrat.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 32,71 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, aproape incoloră până la galben.

pH: 6,0-8,0

Osmolalitate: 800-950 mOsm/kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Durere severă acută după răniri sau intervenții chirurgicale,
- Colică,
- Durere de natură tumorală,
- Alte dureri severe acute și cronice, în măsura în care nu sunt indicate alte măsuri terapeutice,
- Febră mare care nu răspunde la alte măsuri terapeutice.

Administrarea parenterală este indicată doar în cazul în care administrarea enterală nu poate fi considerată.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

La copiii și adolescenții cu vârsta până la 14 ani, se poate administra o doză de 8-16 mg metamizol per kg corp, sub forma unei doze unice. În caz de febră, o doză de 10 mg metamizol per kilogram corp

este, în general, suficientă la copii. La adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani (> 53 kg) se poate administra o doză de până la 1000 mg metamizol, sub forma unei doze unice.

În conformitate cu doza zilnică maximă, o doză unică poate fi administrată până la de 4 ori pe zi, la intervale de 6-8 ore.

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

Greutate corporală		Doză unică		Doză zilnică maximă	
kg	Vârstă	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 luni	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 ani	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 ani	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 ani	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 ani	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 ani	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 ani	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

\*) Dacă este necesar, doza unică poate fi crescută la 5 ml (echivalent cu 2500 mg metamizol), iar doza zilnică poate fi crescută la 10 ml (echivalent cu 5000 mg metamizol).

Un efect evident poate fi așteptat după 30 de minute de la administrarea parenterală.

#### Durata de utilizare

Durata de utilizare depinde de natura și de severitatea bolii. În tratament pe termen lung cu Metamizol Noridem este necesară monitorizarea de rutină prin hemoleucogramă cu formulă leucocitară – care să includă numărul de elemente figurate din sânge.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *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.

##### *Insuficiență hepatică și renală*

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 o perioadă scurtă de timp. Nu există suficientă experiență în utilizarea pe termen lung a metamizolului la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severe.

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Metamizol Noridem la sugarii cu vârsta sub 3 luni. Sunt disponibile alte forme farmaceutice care permit dozarea adecvată la sugarii cu vârsta sub 3 luni.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă și intramusculară.

Injectia intramusculară trebuie făcută întotdeauna cu o soluție încălzită la temperatura corpului.

Administrarea parenterală a Metamizol Noridem trebuie făcută cu pacientul întins pe spate și sub supraveghere medicală atentă.

Pentru a minimiza riscul de reacție hipotensivă și pentru a se asigura că injecția poate fi întreruptă la primele semne de reacție anafilactică sau anafilactoidă, injecția intravenoasă trebuie administrată foarte lent, adică nu mai rapid de 1 ml (echivalentul a 500 mg metamizol sodic monohidrat) pe minut.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la alte pirazolone sau pirazolidine (în această categorie sunt incluși și pacienții care au avut, de exemplu, reacții asociate cu agranulocitoză sau reacții cutanate severe după utilizarea acestor substanțe) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- pacienți cu sindrom cunoscut de astm bronșic indus de analgezice sau cu intoleranță cunoscută la analgezice de tipul angioedem cu urticarie, adică pacienți care reacționează cu bronhospasm sau alte tipuri de reacții anafilactoidale (de exemplu, urticarie, rinită, angioedem) la salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-opioide, cum ar fi diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen,
- tulburări ale funcției măduvei osoase (de exemplu, după tratament cu medicamente citostatice) sau boli ale sistemului hematopoietic,
- deficit congenital de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (risc de hemoliză),
- porfirie hepatică acută intermitentă (risc de declanșare a unei crize de porfirie),
- trimestrul trei de sarcină,
- hipotensiune arterială existentă și stare de instabilitate circulatorie.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metamizol Noridem conține metamizol, un derivat de pirazonă, iar utilizarea sa implică riscuri rare, de șoc și agranulocitoză, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă reacții anafilactoidale la metamizol sunt expuși, de asemenea, unui risc deosebit de a reacționa în același mod la alte analgezice non-opioide.

Pacienții care prezintă reacții anafilactice sau alte reacții mediate imunologic (de exemplu, agranulocitoză) la metamizol sunt, de asemenea, expuși unui risc deosebit de a reacționa în același mod la alte pirazolone și pirazolidine.

Pacienții care prezintă reacții anafilactice sau alte reacții mediate imunologic la alte pirazolone, pirazolidine sau la alte analgezice non-opioide sunt, de asemenea, expuși unui risc deosebit de a reacționa în mod similar la metamizol.

#### Agranulocitoză

Imediat ce apare neutropenia ( $< 1\ 500$  neutrofile/mm<sup>3</sup>) tratamentul trebuie întrerupt și trebuie monitorizată hemoleucograma completă până când numărul de elemente figurate din sânge revine la normal.

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea acestui medicament și să solicite asistență medicală dacă apar oricare dintre următoarele semne și simptome: agravare bruscă a stării generale (cum ar fi febră, frisoane, durere în gât, dificultate la înghițire), febră care nu dispare sau care reapare, precum și afectare la nivelul mucoasei gurii, nasului, gâtului, sau din zona genitală sau anală, însoțită de durere. Utilizarea Metamizol Noridem trebuie întreruptă imediat și trebuie monitorizată hemoleucograma (care include hemoleucograma cu formulă leucocitară). Tratamentul trebuie întrerupt fără a aștepta rezultatele testelor de laborator (vezi pct. 4.8).

#### Trombocitopenie

Dacă apar semne de trombocitopenie, cum ar fi creșterea tendinței de sângerare și peteșii la nivelul pielii și mucoaselor (vezi pct. 4.8), utilizarea Metamizol Noridem trebuie întreruptă imediat și trebuie

monitorizată hemoleucograma (care include hemoleucograma cu formulă leucocitară). Tratamentul trebuie întrerupt fără a aștepta rezultatele testelor de laborator.

#### Pancitopenie

În cazul în care apare pancitopenie, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie monitorizată hemoleucograma completă până când aceasta revine la normal (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă în timpul tratamentului apar semne și simptome care sugerează discrazia sanguină (de exemplu, stare generală de rău, infecție, febră persistentă, hematoame, sângerare, paloare).

#### Reacții anafilactice/anafilactoide

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

Riscul de reacții anafilactoide potențial severe la Metamizol Noridem este semnificativ crescut la pacienții cu:

- sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări precum angioedem cu urticarie (vezi pct. 4.3),
- astm bronșic, în special asociat cu rinosinuzită și polipoză nazală,
- urticarie cronică,
- intoleranță la coloranți (de exemplu, tartrazină) sau conservanți (de exemplu, benzoați),
- intoleranță la alcool. Acești pacienți reacționează chiar și la cantități mici de băuturi alcoolice cu simptome cum ar fi strănut, lăcrimare și eritem facial sever. Această intoleranță la alcool poate indica un sindrom de astm bronșic indus de analgezice nedignosticat anterior (vezi pct. 4.3).

Șocul anafilactic poate apărea în special la pacienții sensibili. Prin urmare, se recomandă precauție specială când se utilizează Metamizol Noridem la pacienții cu astm bronșic sau atopie.

Pacientului trebuie să i se facă o anamneză corespunzătoare înainte de a i se administra Metamizol Noridem. La pacienții cu risc crescut de reacții anafilactoide, Metamizol Noridem poate fi utilizat doar după analiza atentă a riscurilor în raport cu beneficiile așteptate (vezi și pct. 4.3). Dacă Metamizol Noridem se administrează în astfel de cazuri, pacientul trebuie să fie atent monitorizat de un medic și trebuie asigurate măsurile de intervenție în caz de urgență.

#### Reacții cutanate severe

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

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

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, metamizolul trebuie oprit imediat și nu mai trebuie utilizat 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 enzime hepatice serice crescute, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de manifestări ale 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 clar explicat, însă datele indică un mecanism imunoalergic.

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

Metamizolul nu trebuie reutilizat la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol pentru care nu a fost identificată nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

#### Reacții hipotensive izolate

Metamizol Noridem poate declanșa reacții hipotensive (vezi și pct. 4.8).

O doză unică de Metamizol Noridem mai mare de 2 ml (echivalentul a 1000 mg metamizol sodic monohidrat) impune evaluarea extrem de atentă a indicației, deoarece se suspectează că scăderea critică a tensiunii arteriale, de cauză non-alergică, este dependentă de doză.

Aceste reacții sunt mai probabil să apară la administrarea parenterală, decât la administrarea enterală.

Riscul unor astfel de reacții este, de asemenea, crescut în caz de:

- injectare intravenoasă prea rapidă (vezi pct. 4.2),
- hipotensiune arterială preexistentă, la pacienți cu, de exemplu, hipovolemie sau deshidratare, cu instabilitate circulatorie sau insuficiență circulatorie la debut (cum ar fi pacienții cu infarct miocardic sau politraumatism),
- febră mare.

Prin urmare, la acești pacienți se impune o evaluare extrem de atentă a indicației și monitorizarea atentă. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu, stabilizare circulatorie) pentru a reduce riscul apariției reacțiilor hipotensive.

Metamizol Noridem poate fi utilizat numai sub monitorizarea atentă a parametrilor hemodinamici la pacienții la care scăderea tensiunii arteriale trebuie evitată cu orice preț, cum ar fi pacienții cu boală coronariană severă sau cu stenoză vasculară cerebrală semnificativă.

Metamizol Noridem trebuie utilizat numai după o evaluare riguroasă a raportului risc/beneficiu și aplicarea măsurilor de precauție adecvate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2).

#### Efecte asupra testelor de laborator

La pacienții tratați cu metamizol a fost raportată interferența cu rezultatele testelor diagnostice de laborator, bazate pe reacția Trinder sau pe reacții similare reacției Trinder (de exemplu, determinarea concentrațiilor serice de creatinină, trigliceride, colesterol HDL sau acid uric).

Acest medicament conține 32,71 mg de sodiu per 1 ml de soluție, echivalent cu 1,6 % din cantitatea maximă zilnică de sodiu de 2 g recomandată de OMS la adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante:

Metamizol poate induce activitatea metabolică a enzimelor precum CYP2B6 și CYP3A4.

Administrarea metamizol împreună cu bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate cauza scăderea 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.

La utilizarea concomitentă a metamizolului cu clorpromazina poate apărea hipotermie severă.

Administrarea metamizolului ca adjuvant în asociere cu metotrexatul poate crește hematotoxicitatea metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, această combinație trebuie evitată.

Când sunt utilizate concomitent, metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Prin urmare, metamizolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care iau acid acetilsalicilic în doze mici pentru efect cardioprotector.

Medicamentele din clasa pirazolinelor au un potențial cunoscut de interacțiune cu anticoagulantele orale, captopril, litiu și triamteren, precum și de modificare a eficacității medicamentelor antihipertensive și diuretice. Nu se știe în ce măsură administrarea metamizolului conduce la aceste interacțiuni.

#### **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 provenind 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 trimestrul trei de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (afectare renală și îngustare a canalului arterial) și, prin urmare, este contraindicată utilizarea de metamizol în trimestrul trei de de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale de metamizol în trimestrul trei de sarcină, trebuie verificate lichidul amniotic și canalul arterial cu ajutorul ecografiei și ecocardiografiei.

Metamizolul traversează bariera placentară.

În studiile la animale, metamizolul a indus toxicitate asupra funcției de reproducere dar nu și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Producția de metabolizare a metamizolului trec în laptele matern la om în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru copilul 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.

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

În intervalul dozelor recomandate, nu se cunoaște nicio afectare a capacității de concentrare și reacție. Cu toate acestea, ca măsură de precauție, cel puțin la doze mai mari, trebuie luată în considerare posibilitatea de afectare și trebuie evitată utilizarea echipamentelor, conducerea vehiculelor și efectuarea altor activități periculoase. Această recomandare se aplică în special în utilizarea în asociere cu alcoolul.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pentru a descrie frecvența reacțiilor adverse se utilizează următoarele categorii:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

### Tulburări hematologice și limfatice

*Rare:* leucopenie.

*Foarte rare:* agranulocitoză, care include cazuri cu evoluție letală, trombocitopenie.

*Cu frecvență necunoscută:* anemie aplastică, pancitopenie, care include cazuri cu evoluție letală.

Aceste reacții pot apărea chiar dacă metamizolul a fost administrat anterior fără complicații.

Există dovezi izolate că riscul de agranulocitoză este posibil să crească dacă metamizolul este utilizat mai mult de o săptămână.

Această reacție nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. Ea se manifestă prin febră mare, frisoane, durere în gât, dificultate la înghițire și inflamare la nivelul gurii, nasului, zonei genitale și anale. Cu toate acestea, semnele pot fi minime la pacienții care primesc antibiotice. Mărirea de volum a ganglionilor limfatici sau a splinei este ușoară sau absentă. Viteza de sedimentare a sângelui este crescută semnificativ, iar numărul de granulocite este scăzut considerabil sau granulocitele sunt complet absente. În general, dar nu întotdeauna, valorile hemoglobinei, eritrocitelor și trombocitelor sunt normale (vezi pct. 4.4).

Înteruperea imediată este esențială pentru recuperare. Prin urmare, se recomandă cu tărie întreruperea imediată a tratamentului cu metamizol și să nu se aștepte rezultatele testelor diagnostice de laborator în cazul în care se produce o deteriorare neașteptată a stării generale, febra nu cedează sau reapare sau dacă apar modificări dureroase ale mucoaselor, în special la nivelul gurii, nasului și al gâtului.

Semnele specifice pentru trombocitopenie includ o creștere a tendinței de sângerare și peteșii cutanate și mucoase.

Dacă apare pancitopenia, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie monitorizată hemoleucograma completă până când aceasta revine la normal (vezi pct. 4.4).

### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* reacții anafilactoide sau anafilactice\*,

*Foarte rare:* astm bronșic indus de analgezice.

La pacienții cu astm bronșic indus de analgezice, reacțiile de intoleranță se manifestă de obicei sub forma crizelor de astm bronșic,

*Cu frecvență necunoscută:* șoc anafilactic\*.

\* Aceste reacții pot apărea în special după administrarea parenterală și pot fi grave și pot pune viața în pericol, iar în unele cazuri pot fi chiar letale. Acestea pot apărea chiar dacă metamizolul a fost administrat anterior fără complicații.

Astfel de reacții pot apărea în timpul injectării, dar și la câteva ore după aceea. Cu toate acestea, ele apar în principal în cursul primei ore după administrare. Reacțiile ușoare se manifestă, de obicei, ca reacții la nivelul pielii și al mucoaselor (cum ar fi mâncărime, senzație de arsură, înroșire, urticarie, umflare), dispnee și, mai puțin frecvent, simptome gastrointestinale. Astfel de reacții ușoare pot evolua la forme mai severe cu urticarie generalizată, angioedem sever la nivelul laringelui, bronhospasm sever, aritmie cardiacă, hipotensiune arterială (precedată uneori de o creștere a tensiunii arteriale), șoc circulator.

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

### Tulburări cardiace

*Cu frecvență necunoscută:* sindrom Kounis.

### Tulburări vasculare

*Mai puțin frecvente:* reacții hipotensive în timpul administrării sau după aceea, care pot fi de cauză farmacologică și este posibil să nu fie însoțite de alte semne de reacție anafilactoidă sau anafilactică. O astfel de reacție duce la o scădere severă a tensiunii arteriale. Injectarea intravenoasă rapidă poate crește riscul de reacție hipotensivă.

Febra crescută poate, de asemenea, să producă o scădere critică a tensiunii arteriale dependentă de doză, fără a fi însoțită de alte semne de reacție de hipersensibilitate.

### Tulburări gastro-intestinale

*Cu frecvență necunoscută:* au fost raportate cazuri de sângerare gastrointestinală.

### Tulburări hepatobiliare

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

### Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente:* erupție fixă medicamentoasă,

*Rare:* erupție cutanată (de exemplu, erupție maculopapulară),

*Foarte rare:* sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau necroliză epidermică toxică (NET),

*Cu frecvență necunoscută:* reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).

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

### Tulburări renale și urinare

*Foarte rare:* deteriorarea acută a funcției renale, când proteinuria, oliguria sau anuria și/sau insuficiența renală acută pot dezvolta, foarte rar, nefrită interstițială acută.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Injectările pot cauza durere la locul de injectare și reacții locale, care includ foarte rar flebită.

A fost raportată colorarea urinei în roșu, posibil cauzată de acidul rubazonic, un metabolit inofensiv al metamizolului, prezent în concentrații mici.

### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome de supradozaj

În contextul supradozajului acut, au fost observate greață, vărsături, durere abdominală, funcție renală afectată/insuficiență renală acută (de exemplu, sub formă de nefrită interstițială) și, mai rar, simptome ale sistemului nervos central (amețeală, somnolență, comă, convulsii) și scăderea tensiunii arteriale, care poate evolua spre șoc circulator și tahicardie.

După doze foarte mari, excreția de acid rubazonic poate colora în roșu urina.



### Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Nu se cunoaște un antidot specific pentru metamizol. În cazul în care metamizol a fost ingerat doar de puțin timp, se poate încerca limitarea absorbției în organism prin utilizarea de măsuri primare de detoxifiere (de exemplu, lavaj gastric) sau măsuri de reducere a absorbției (de exemplu, administrarea de cărbune activat). Metabolitul principalul (4-N-metilaminoantipirină) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare plasmatică.

Tratamentul intoxicației și prevenirea complicațiilor severe poate necesita monitorizare generală și tratament intensiv și specific.

### Măsuri imediate în caz de reacții severe de hipersensibilitate (șoc)

La primele semne (de exemplu, reacții cutanate cum ar fi urticarie și urticaria și hiperemie, stare de neliniște, cefalee, transpirație, greață), injecția trebuie oprită. Branula trebuie lăsată în venă sau trebuie asigurat accesul venos. Pe lângă măsurile obișnuite de urgență, cum ar fi menținerea capului și a părții superioare a corpului mai jos decât restul corpului, menținerea căilor respiratorii libere și administrarea de oxigen, poate fi necesară administrarea simpatomimeticelelor, refacerea volumului circulant sau administrarea glucocorticoizilor.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, alte analgezice și antipiretice, pirazolone, codul ATC: N02B B02

Metamizolul este un derivat de pirazonă și are proprietăți analgezice, antipiretice și spasmolitice. Mecanismul de acțiune nu a fost pe deplin înțeles. Unele rezultate ale studiilor indică faptul că metamizolul și metabolitul său principal (4-N-metilaminoantipirină) este posibil să aibă un mecanism de acțiune atât central, cât și periferic.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul farmacologic activ 4-N-metilaminoantipirină (MAA). Biodisponibilitatea MAA este aproximativ 90 % și este puțin mai mare după administrarea orală decât după administrarea parenterală. Ingestia concomitentă de alimente nu are o influență relevantă asupra farmacocineticii metamizolului.

Principalul metabolit al metamizolului, MAA, este metabolizat în continuare în ficat prin oxidare și demetilare, urmată de acetilare.

Eficacitatea clinică se datorează în principal MAA și, într-o oarecare măsură, 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) par a fi inactivi din punct de vedere farmacologic.

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

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

După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică pentru metamizol este de aproximativ 14 minute. După administrare intravenoasă, aproximativ 96 % din doza marcată radioactiv se recuperează în urină și aproximativ 6 % în fecale. După o doză unică administrată oral,

85 % din metabolizii excretați în urină au putut fi identificați. Dintre aceștia, MAA a reprezentat  $3 \pm 1$  %, AA a reprezentat  $6 \pm 3$  %, AAA a reprezentat  $26 \pm 8$  % și FAA a reprezentat  $23 \pm 4$  %. Clearance-ul renal după o doză unică de 1 g metamizol administrată oral a fost de  $5 \pm 2$  pentru MAA,  $38 \pm 13$  pentru AA,  $61 \pm 8$  pentru AAA și  $49 \pm 5$  ml/min pentru FAA. Timpii de înjumătățire plasmatică asociați au 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.

#### Biodisponibilitate

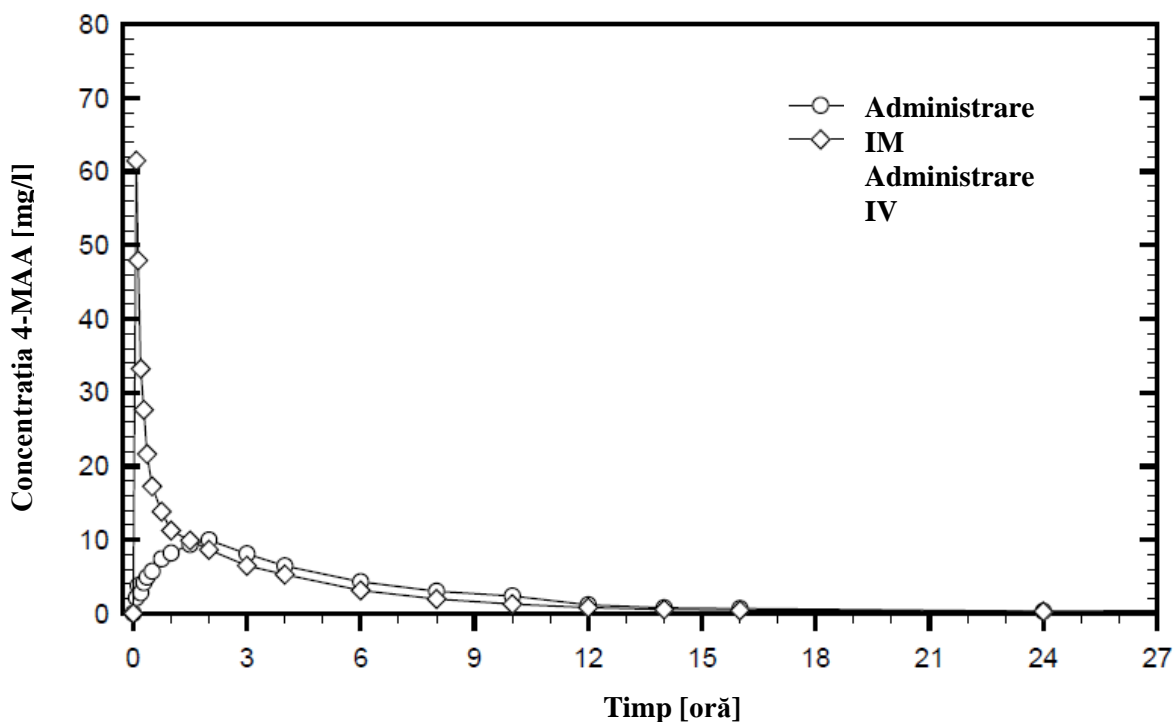
Un studiu de biodisponibilitate cu soluția IM la 12 subiecți realizat în 1989 a evidențiat că, prin comparație cu preparatul de referință (administrare IV în 2 minute), biodisponibilitatea pentru 4-MAA a fost:

	<b>Administrare IM (1 g)</b>	<b>Administrare IV (1 g)</b>
Concentrație plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) [mg/l]	$11,4 \pm 3,12$	$62,1 \pm 15,9$
Timp de atingere a concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ) [h]	$1,67 \pm 0,69$	$0,09 \pm 0,02$
Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) [mg x oră/l]	$64,1 \pm 14,8$	$67,8 \pm 16,1$

(Valori prezentate ca medie și abatere standard)

Biodisponibilitatea absolută a soluției IM, măsurată de ASC pentru concentrațiile plasmatice ale 4-MAA, este de 87 %.

Curbele concentrațiilor plasmatice medii comparate cu preparatul de referință într-o diagramă concentrație-timp:



#### Pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență hepatică

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

#### Insuficiență renală

Datele disponibile de la pacienții cu insuficiență renală au evidențiat o scădere a vitezei de eliminare pentru unii metaboliți (AAA și FAA). Prin urmare, la acești pacienți trebuie evitate dozele mari.

#### Copii și adolescenți

Copiii prezintă o eliminare mai rapidă a metaboliților decât adulții.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Sunt disponibile studii privind toxicitatea subcronică și cronică la diferite specii de animale. La șobolani s-au administrat doze orale de 100-900 mg metamizol pe kg greutate corporală timp de 6 luni. La doza cea mai mare (900 mg pe kg greutate corporală), după 13 săptămâni a fost observată o creștere a reticulocitelor și a corpilor Heinz-Ehrlich.

La câini s-a administrat metamizol timp de 6 luni în doze care au variat de la 30 la 600 mg pe kg greutate corporală. Peste doza de 300 mg pe kg greutate corporală, au fost observate anemie hemolitică dependentă de doză și modificări funcționale renale și hepatice.

Rezultatele disponibile pentru metamizol din studiile *in vitro* și *in vivo*, în aceleași sisteme de testare, sunt contradictorii.

În studiile pe termen lung la șobolani nu s-a evidențiat potențial tumorigen. În două din trei studii pe termen lung la șoareci a fost observată creșterea adenoamelor hepatocelulare la doze mari.

Studiile de embriotoxicitate la șobolani și iepuri au evidențiat efecte teratogene.

Au fost observate efecte embrioretale la iepuri la o doză de 100 mg pe kg greutate corporală, doză care nu a avut efecte toxice la mamă. La șobolani, efectele embrioretale au apărut la doze din intervalul de toxicitate pentru mamă. La șobolani, dozele zilnice peste 100 mg pe kg greutate corporală au dus la prelungirea gestației și afectarea nașterii cu creșterea mortalității în rândul femelelor și al puilor.

Testele de fertilitate au evidențiat o ușoară reducere a frecvenței gestaționale la doze peste 250 mg pe kg greutate corporală pe zi. Fertilitatea generației F1 nu a fost afectată.

Metaboliții metamizolului trec în laptele matern. Nu există experiență privind efectele acestora asupra sugarilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Apă pentru preparate injectabile  
Acid clorhidric 37 % (pentru reglarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După deschidere/diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare după diluarea cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5 %), soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat la o concentrație de

45,45 mg/ml de metamizol sodic monohidrat, a fost demonstrată pentru o perioadă de 2 ore la 23-27 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare elimină riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, perioada și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere și/sau diluare, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole de sticlă de tip I, transparente, fumurii, care conțin 2 ml sau 5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă. Cutie cu 5, 10 sau 20 de fiole de 2 ml sau de 5 ml.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Metamizol Noridem poate fi amestecat sau diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5 %), soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat.

Numai pentru o singură utilizare.

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3  
Office 115, Nicosia  
1065  
Cipru

### **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15556/2024/01-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2024

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024