

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Locamin 500 mg/ml picături orale, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml (20 picături) conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

1 picătură conține metamizol sodic monohidrat 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Locamin conține sodiu 1,5 mmol (echivalent cu 33,4 mg) per ml (20 picături).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție

Soluție limpede, de culoare galbenă, cu aromă de zmeură

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Locamin este indicat pentru toate grupele de vârstă în

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este determinată de intensitatea durerii sau febrei și de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la tratamentul cu Locamin.

Este esențial să se aleagă cea mai mică doză care controlează durerea și febra.

La copii și adolescenți cu vârsta până la 14 ani, se poate administra doza 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. Un efect clar poate fi așteptat după 30 până la 60 minute de la administrarea orală.

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

Greutate corporală		Doza unică		Doza zilnică maximă	
kg	vârsta	picături	mg	picături	mg
<9	<12 luni	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 ani	3-10	75-250	12-40	300-1000
16-23	4-6 ani	5-15	125-375	20-60	500-1500
24-30	7-9 ani	8-20	200-500	32-80	800-2000
31-45	10-12 ani	10-30	250-750	40-120	1000-3000
46-53	13-14 ani	15-35	375-875	60-140	1500-3500
>53	≥ 15 ani	20-40	500-1000	80-160	2000-4000

#### *Durata de utilizare*

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea bolii.

În tratamentul pe termen lung cu Locamin, este necesară monitorizarea regulată a numărului celulelor sanguine, incluzând monitorizarea formulei leucocitare.

#### Grupe speciale de pacienți

*Pacienți vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu un clearance al creatininei redus*

Doza trebuie redusă la vârstnici, pacienți debilitați și la cei care au un clearance al creatininei redus, întrucât eliminarea produșilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

#### *Insuficiență hepatică severă și insuficiență renală severă*

Deoarece viteza de eliminare este redusă atunci când funcția renală sau hepatică este afectată, trebuie evitate doze mari multiple. Nu este necesară reducerea dozei atunci când este utilizat doar o perioadă scurtă de timp. Până în prezent, experiența privind utilizarea pe termen lung a metamizolului sodic la pacienții cu insuficiență hepatică severă și insuficiență renală severă este insuficientă.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Picăturile se administrează cu puțină apă.

#### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă, pirazolone sau pirazolidine, de exemplu medicamente care conțin metamizol sodic, propifenazonă, fenazonă sau fenilbutazonă (această categorie include și pacienții care, de exemplu, au dezvoltat agranulocitoză după utilizarea acestor medicamente) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții diagnosticați cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau cu intoleranță la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/edem, adică pacienți care reacționează prin bronhospasm sau alte tipuri de reacții anafilactoide la administrarea de salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-narcotice cum sunt diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen
- tulburări ale funcției măduvei osoase (de exemplu după tratament cu medicamente citostatice) sau tulburări ale hematopoiezei
- deficit ereditar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- porfirie hepatică acută
- al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Locamin conține derivatul de pirazonă metamizol sodic și este asociat în cazuri rare cu șoc și agranulocitoză, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Pacienții care dezvoltă reacții anafilactoide la Locamin prezintă un risc special de a dezvolta reacții similare la alte analgezice non-narcotice.

Pacienții care dezvoltă o reacție anafilactoidă sau alte reacții mediate imunologic (de exemplu agranulocitoză) la Locamin prezintă un risc special de a dezvolta reacții similare la alte pirazolone și pirazolidine.

#### Agranulocitoză

Dacă apar semne de agranulocitoză sau trombocitopenie, administrarea Locamin trebuie întreruptă imediat și este necesară monitorizarea hemoleucogramei, incluzând formula leucocitară. Tratamentul trebuie întrerupt înainte de aflarea rezultatelor testelor de laborator.

#### Pancitopenie

Dacă apare pancitopenie, administrarea Locamin trebuie întreruptă imediat și trebuie monitorizat numărul celulelor sanguine; monitorizarea trebuie continuată până când numărul celulelor sanguine revine în limita valorilor normale (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în cursul tratamentului sunt observate semne și simptome care indică o discrazie sanguină (de exemplu o deteriorare a stării generale, infecție, febră persistentă, hematoame, sângerări, paloare).

#### Reacții anafilactice/anafilactoide

Riscul de apariție a reacțiilor anafilactoide severe în cazul utilizării de Locamin este deosebit de crescut la pacienții cu:

- sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice cu manifestări cum sunt urticarie/angioedem
- astm bronșic, în special la pacienții care prezintă concomitent rino-sinuzită și polipi nazali
- urticarie cronică
- intoleranță la agenți de colorare (de exemplu tartrazină) sau conservanți (de exemplu benzoați)
- intoleranță la alcool. Acești pacienți reacționează chiar și la cantități minime de băuturi alcoolice prin simptome cum sunt strănut, lăcrimare și eritem facial sever. Existența unei asemenea intoleranțe la alcool poate indica un sindrom de astm bronșic indus de analgezice, nedagnosticat anterior.

Înainte de administrarea Locamin, trebuie efectuată anamneza. La pacienții cu risc crescut de reacții anafilactoide, utilizarea Locamin trebuie să se facă numai după evaluarea cu atenție a riscurilor potențiale comparativ cu beneficiile anticipate. Dacă se administrează Locamin în astfel de cazuri, pacientul trebuie monitorizat strict și trebuie să fie disponibile facilități pentru situații de urgență medicală.

#### Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții adverse cutanate (RACS) severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), care poate pune în pericol viața sau poate fi letală, în asocieră 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 retras imediat și nu trebuie reluat niciodată (vezi pct. 4.3).

#### Reacții hipotensive

Locamin poate precipita reacțiile hipotensive (vezi și pct. 4.8). Aceste reacții pot fi dependente de doză. De asemenea, riscul apariției acestor reacții este crescut la:

- pacienții cu hipotensiune arterială preexistentă, hipovolemie sau deshidratare, instabilitate circulatorie sau insuficiență circulatorie preexistentă (de exemplu pacienți cu infarct miocardic sau

politraumatism)  
- pacienți cu febră mare

Prin urmare, la acești pacienți indicația de utilizare trebuie stabilită cu atenție, fiind necesară monitorizare atentă. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu stabilizare circulatorie) pentru a reduce riscul de reacții hipotensive.

Locamin poate fi administrat numai în condițiile monitorizării atente a parametrilor hemodinamici la pacienții la care trebuie evitată o scădere a tensiunii arteriale, de exemplu pacienți cu boală coronariană severă sau stenoză vasculară cerebrală semnificativă.

#### Afecțiuni hepatice induse medicamentos

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații plasmatiche crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristicile hepatitei autoimune. Majoritatea pacienților s-au recuperat la întreruperea tratamentului cu metamizol; cu toate acestea, în cazuri izolate, a fost raportată evoluția către insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic.

Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este elucidat în mod clar, însă datele indică un mecanism imunoalergic.

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

Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, pentru care nu s-a determinat nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

La pacienți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică, Locamin trebuie utilizat numai după evaluarea cu atenție a raportului dintre beneficii și riscuri și numai după ce au fost luate măsurile de precauție adecvate (vezi pct. 4.2).

Acest medicament conține sodiu 33,4 mg per ml (20 picături), echivalentul a 1,7% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

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

Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante:

Metamizolul poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4.

Administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor 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.

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

Clasa de substanțe active derivate din pirazonă are un potențial cunoscut de a determina interacțiuni cu anticoagulate orale, captopril, litiu, metotrexat și triamteren, precum și un potențial de a influența eficacitatea medicamentelor antihipertensive și diuretice. Nu s-a stabilit amplitudinea acestor interacțiuni, în cazul administrării concomitente cu metamizol sodic.

Metamizolul sodic poate reduce efectul acidului acetilsalicilic (AAS) asupra agregării plachetare, dacă se administrează concomitent. Prin urmare, această asocieră trebuie utilizată cu prudență la pacienții care iau acid acetilsalicilic cu doză mică pentru cardioprotecție.

#### **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

Prođușii de metabolizare a metamizolului trec în laptele matern 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

Locamin poate avea efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazul administrării de doze cuprinse în intervalul de doze recomandate, nu s-a raportat niciun caz de afectare a capacității de concentrare sau a responsivității. Deoarece metamizolul sodic, ca și substanță activă, are acțiuni asupra sistemului nervos central, utilizarea de doze mai mari decât cele recomandate poate duce la reacții adverse centrale; trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a tulburărilor nervoase, cel puțin în cazul utilizării de doze mai mari, iar folosirea utilajelor, conducerea vehiculelor sau alte activități periculoase trebuie evitate. Acest lucru se aplică în mod special situațiilor în care administrarea a fost asociată cu consumul de alcool.

## 4.8 Reacții adverse

<b>Foarte frecvente</b>	$\geq 1/10$
<b>Frecvente</b>	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
<b>Mai puțin frecvente</b>	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
<b>Rare</b>	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
<b>Foarte rare</b>	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Principalele reacții adverse la metamizol sodic sunt derivate din reacțiile de hipersensibilitate. Cele mai semnificative sunt șocul și agranulocitoza. Aceste reacții au o frecvență de apariție rară sau foarte rară, dar pot pune viața în pericol și pot apărea inclusiv în situația în care a mai fost administrat anterior metamizol sodic, fără să fie înregistrate complicații.

### Tulburări hematologice și limfatice

*Rare:* leucopenie

*Foarte rare:* agranulocitoză sau trombocitopenie

*Cu frecvență necunoscută:* pancitopenie, inclusiv cazuri cu evoluție letală

Aceste reacții pot apărea chiar și dacă a mai fost administrat anterior metamizol sodic, fără să fie înregistrate complicații.

Riscul de agranulocitoză crește dacă metamizolul sodic este administrat pe o perioadă mai mare de o săptămână. De obicei, agranulocitoza este caracterizată prin modificări inflamatorii ale mucoaselor (de exemplu la nivelul gurii, nasului, faringelui și zonelor genitală și anală), dureri în gât, dificultăți la înghițire, febră și frisoane. Totuși, la pacienții care utilizează concomitent antibiotice aceste semne pot fi minime. Mărirea volumului ganglionilor limfatici și splinei este mică sau absentă. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este mărită în mod semnificativ iar numărul de granulocite este considerabil redus sau se constată absența granulocitelor. În general, valorile hemoglobinei, numărul de eritrocite și numărul de trombocite sunt normale.

De asemenea, o deteriorare bruscă a stării generale poate indica agranulocitoză.

Înteruperea imediată a tratamentului este esențială pentru recuperare. Prin urmare, dacă apar semne de agranulocitoză, se recomandă în mod insistent să se întrerupă imediat tratamentul cu Locamin, fără a se mai aștepta rezultatele testelor diagnostice de laborator.

### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* reacții anafilactoide sau anafilactice

*Foarte rare:* reacții anafilactoide sau anafilactice severe și cu risc vital

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

De obicei, reacțiile mai ușoare se manifestă ca reacții la nivelul pielii și mucoaselor (de exemplu prurit, senzație de arsură, eritem, urticarie, tumefiere), dispnee și, mai rar, tulburări gastrointestinale (de exemplu greață, dispepsie, vărsături). Astfel de reacții ușoare pot deveni severe prin apariția de manifestări cum sunt urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv edem laringian), bronhospasm sever, aritmii cardiace, scădere marcată a tensiunii arteriale (uneori precedată de o creștere a tensiunii arteriale) și șoc circulator. La pacienții cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice, reacțiile de intoleranță se manifestă, de regulă, sub formă de episoade de astm bronșic.

La primul semn de instalare a șocului, de exemplu transpirații reci, amețeli, stare confuzională, modificarea culorii pielii, o senzație de disconfort în regiunea cardiacă, trebuie instituite măsurile de urgență necesare.

### Tulburări vasculare

*Rare:* reacții hipotensive în cursul administrării sau după administrare.

Acestea pot fi de origine farmacologică, neînsoțite de alte semne de reacție anafilactoidă sau anafilactică. Acest tip de reacție poate determina o scădere marcată a tensiunii arteriale. Injectarea intravenoasă rapidă crește riscul apariției unei asemenea reacții hipotensive.

### Tulburări hepatobiliare

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

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Rare:* exantem indus de administrarea medicamentului sau alte tipuri de exantem (erupții cutanate). În cazuri izolate poate apărea sindromul Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (NET).. Prin urmare, tratamentul cu Locamin trebuie întrerupt imediat dacă apar reacții cutanate. Cu frecvență necunoscută: Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

### Tulburări renale și ale căilor urinare

*Foarte rare:* pot apărea tulburări renale cu anurie sau oligurie, proteinurie și nefrită interstițială, în special la pacienții cu hipovolemie sau boală renală preexistentă, precum și ca urmare a

supradozajului.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, printre care 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).

#### 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:

Supradozajul acut este urmat de greață, vărsături, durere abdominală, disfuncție renală/insuficiență renală acută (de exemplu, cu un tablou clinic de nefrită interstițială) și, mai rar, de simptome ale sistemului nervos central (amețeli, somnolență, comă, convulsii) și o scădere a tensiunii arteriale, uneori incluzând șoc și tahicardie.

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

#### Măsuri terapeutice:

Nu este cunoscut un antidot specific pentru metamizolul sodic. Dacă ingestia de metamizol sodic a fost recentă, pot fi încercate măsuri de reducere a absorbției în organism (de exemplu, administrare de cărbune activat). Metabolitul principal (4-N-metilaminoantipirină) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare a plasmiei.

Tratamentul intoxicației și prevenirea complicațiilor severe poate necesita măsuri generale și specifice de monitorizare și tratament în condiții de terapie intensivă.

#### Tratamentul reacțiilor severe de hipersensibilitate (șoc):

Trebuie instituite măsuri de urgență, în conformitate cu ghidurile terapeutice aflate în vigoare.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

Metamizolul sodic este un derivat de pirazonă cu proprietăți analgezice, spasmolitice, antipiretice și slab antiinflamatorii. Are cel mai puternic efect analgezic dintre toți derivații de pirazonă. La fel ca în cazul altor analgezice, mecanismul său de acțiune nu a fost elucidat în mod detaliat. Acesta include inhibarea sintezei de prostaglandine (PGE1 și PGE2) și inhibarea reversibilă a agregării plachetare. Metamizolul sodic inhibă ciclo-oxigenazele și influențează efectul acidului arahidonic. Concomitent, pare să existe o componentă de acțiune la nivelul sistemului nervos central. De asemenea, inhibarea percepției durerii la nivel central prin activarea neuronilor din sistemul de inhibare a durerii este considerată responsabilă pentru componenta analgezică a acțiunii terapeutice.

Efectul antipiretic este mediat printr-o acțiune la nivelul sistemului nervos central, asupra centrului

hipotalamic al termoreglării, dublată de o creștere a disipării căldurii la nivel periferic. Efectul anti-inflamator al metamizolului sodic derivă din proprietățile sale anti-exudative și vasoconstrictoare, care pot fi determinate, cel puțin parțial, de inhibarea sintezei endogene de prostaglandine.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, metamizolul sodic este absorbit rapid și aproape complet la nivelul tractului gastrointestinal.

### Metabolizare

Metamizolul sodic este scindat rapid la 4-metilaminoantipirină (MAA) prin hidroliză non-enzimatică. Metabolizarea ulterioară duce, trecând prin 4-aminoantipirină (AA), la formarea de 4-acetilaminoantipirină (AAA). O cale metabolică suplimentară duce, prin oxidarea incompletă a MAA, la formarea de 4-formilaminoantipirină (FAA). Numai 65–70% din doza administrată este recuperată sub forma acestor metaboliți.

### Distribuție

Concentrațiile plasmatice maxime (referitoare la toți metaboliții) sunt stabilite după aproximativ 30–90 min. După administrarea orală a 1 g de metamizol sodic, concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>) a MAA este de  $10,5 \pm 2,8$  μg/ml; după administrarea rectală a 1 g de metamizol sodic, această valoare este de  $6,1 \pm 1,9$  μg/ml. Procentele de legare de proteinele plasmatice sunt de 57,6% (MAA), 47,9% (AA), 17,8% (FAA) și 14,2% (AAA).

### Eliminare

Răspunsul farmacocinetic al metaboliților pare să fie dependent de doză. În cazul metabolitului principal AAA, eliminarea se face pe cale renală în proporție de aproximativ 90% și pe cale biliară în proporție de 10%, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 10 ore. La pacienții vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al MAA crește de la 2,6 ore (studiu efectuat la 12 voluntari cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 ani) la 4,5 ore (studiu efectuat la 9 voluntari cu vârsta cuprinsă între 73 și 90 ani).

După injectarea intramusculară, metaboliții metamizolului sodic prezintă un răspuns comparabil.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitate subcronică/cronică

Au fost efectuate studii de toxicitate subcronică și cronică la diferite specii de animale. La șobolan s-a administrat oral o doză de 100–900 mg metamizol sodic/kg, pe o perioadă de 6 luni. La doza cea mai mare (900 mg/kg), a fost observată după 13 săptămâni o creștere a reticulocitelor și apariția corpilor Heinz.

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

### Potențialul mutagen și carcinogen

Investigațiile *in vitro* și *in vivo* asupra mutagenității metamizolului au dus la rezultate contradictorii.

Investigațiile pe termen lung efectuate la șobolan nu au dat indicații privind existența unui potențial tumorigen. În 2 din 3 studii pe termen lung efectuate la șoarece, au fost observate incidențe crescute ale adenoamelor hepatocelulare în cazul utilizării de doze mari.

### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolan și iepure nu au adus dovezi privind existența vreunui efect teratogen.



Efecte embrioletale au fost observate la iepure, începând de la doza zilnică de 100 mg/kg, doză care nu a avut efecte toxice la mamă. La șobolan, efectele embrioletale au apărut la doze toxice pentru mamă. La șobolan, dozele zilnice mai mari de 100 mg/kg au dus la prelungirea gestației și complicații la naștere, însoțite de o creștere a mortalității în rândul femelelor și puilor.

Testele de fertilitate au indicat o ușoară reducere a frecvenței gestaționale la generația parentală, la doze de peste 250 mg/kg și zi. Fertilitatea generației F1 nu a fost afectată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfat disodic

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Zaharină sodică

Sucraloză

Aromă de zmeură (conține substanțe aromatizante naturale; substanțe aromatizante; preparate aromate; 1,2-propilenglicol; triacetin; maltol)

Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 3 luni

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

A nu se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Flacon picurător conținând 20 ml, 50 ml sau 100 ml picături orale, soluție.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germany

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10914/2018/01-03

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

Autorizare – Martie 2015

Reînnoirea Autorizației – August 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023