

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quarelin comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metamizol sodic 400 mg, cafeină 60 mg, clorhidrat de drotaverină 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

sodiu 26,2 mg (vezi punctul 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimat de culoare galben deschis, rotund, fără miros, cu suprafață netedă, cu margini rotunjite și cu o linie mediană de rupere.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefalee severă sau rezistentă, faza inițială a atacurilor migrenoase ușoare și moderate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza pentru o administrare este de 1 comprimat Quarelin. Se administrează de 2-3 ori pe zi. Doza maximă este de 3 comprimate Quarelin pe zi.

Copii și adolescenți:

Utilizarea drotaverinei la copii și adolescenți nu a fost evaluată în studii clinice.

Mod de administrare

Comprimatul trebuie administrat fără a fi mestecat, cu o cantitate de lichid.

4.3 Contraindicații

Quarelin nu trebuie utilizat la pacienți cu:

- Hipersensibilitate la metamizol, drotaverină, cafeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau hipersensibilitate la alți derivați de pirazonă (de exemplu fenazonă, propifenazonă) sau la pirazolidine (de exemplu fenilbutazonă, oxifenbutazonă), inclusiv

agranulocitoză sau reacții grave la nivelul pielii, manifestate anterior cu una dintre aceste substanțe (vezi punctele 4.4 și 4.8).

- Granulocitopenie ($<1500/\text{mm}^3$) sau antecedente de agranulocitoză de diverse cauze, incluzând agranulocitoză după administrarea oricăreia dintre substanțele menționate mai sus.
- Insuficiență a măduvei hemato-formatoare (de exemplu, după administrarea de citostatice) sau afecțiuni 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 acută intermitentă (risc de declanșare a atacurilor de porfirie).
- Deficit congenital de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (risc de hemoliză).
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență cardiacă severă (sindromul de debit cardiac scăzut).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Primul și ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Drotaverină

În caz de hipotensiune arterială, este necesară administrarea cu prudență crescută a acestui medicament.

Metamizol

Rar, în cursul administrării pot să apară reacții adverse care pun viața în pericol, induse de metamizol: agranulocitoza și șocul anafilactic, care pot evolua până la deces. De aceea, în caz de afectare anterioară a hematopoiezei (de exemplu pacienți tratați cu citostatice) sau de modificări ale hemoleucogramei, administrarea trebuie evitată sau se poate face numai sub supraveghere medicală, cu controlul regulat al hemoleucogramei.

Agranulocitoză: este un proces imunoalergic care durează cel puțin o săptămână. Această reacție este foarte rară, dar poate fi severă, poate pune viața în pericol și poate duce la deces. Nu este dependentă de doză și poate să apară oricând în cursul tratamentului.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă 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 neutropenia (< 1500 neutrofile/ mm^3), tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie controlată de urgență hemoleucograma completă, care trebuie apoi repetată, până la revenirea valorilor la normal.

Pancitopenie: la apariția pancitopeniei, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie monitorizată hemoleucograma completă până la revenirea valorilor la normal.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă în timpul tratamentului cu metamizol apar semne și simptome sugestive pentru discrazii sanguine (de exemplu, stare generală de rău, infecții, febră persistentă, echimoze, hemoragie, paloare).

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

Reacții cutanate severe

La administrarea metamizolului au fost raportate reacții cutanate care pun viața în pericol: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Dacă apar simptome sau semne ale SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată care progresează adesea către vezicule și leziuni ale mucoaselor), tratamentul cu metamizol trebuie întrerupt imediat și nu mai trebuie vreodată reluat. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie strict monitorizați pentru reacții cutanate, în special în timpul primelor săptămâni de tratament.

Anafilaxie/reacții anafilactoide: prezintă risc de a dezvolta reacții anafilactoide grave la metamizol (vezi pct. 4.3), în special, pacienții cu:

- 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 Quarelin, pacientului trebuie să i se facă o anamneză corespunzătoare. La pacienții la care s-a descoperit că au un risc deosebit pentru reacții anafilactoide, Quarelin trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a riscului posibil comparat cu beneficiul așteptat. Dacă urmează să se administreze Quarelin în astfel de condiții, este necesară supraveghere medicală atentă și trebuie avute la dispoziție mijloacele necesare pentru un tratament de urgență.

Hipotensiune arterială

Administrarea metamizolului poate determina reacții de hipotensiune arterială izolată (vezi și pct. 4.8). Aceste reacții sunt, posibil, dependente de doză și este mai probabil să apară la administrarea parenterală.

Pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială severă:

- la pacienții cu hipotensiune arterială cunoscută, 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 este necesară prudență.

La astfel de pacienți, indicația de administrare a metamizolului trebuie stabilită cu prudență deosebită și, dacă se va administra Quarelin în aceste situații, trebuie utilizat sub supraveghere medicală strictă. Pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială, pot fi necesare anumite măsuri preventive (de exemplu stabilizare hemodinamică).

În cazul administrării la pacienți cu hipotensiune pre-existentă, sunt necesare prudență și supraveghere medicală atentă.

La pacienții la care scăderea tensiunii arteriale trebuie evitată, cum sunt pacienții cu boală coronariană severă sau cu stenoze ale arterelor cerebrale, metamizolul trebuie administrat numai sub monitorizare hemodinamică atentă.

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

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

Copii și adolescenți

Utilizarea drotaverinei la copii și adolescenți nu a fost evaluată în studii clinice.

Acest medicament conține 26,2 mg sodiu pe comprimat, echivalent cu 1,31% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. Doza zilnică maximă a acestui produs este echivalentă cu 3,93% din doza maximă zilnică recomandată de OMS. Quarelin este considerat bogat în sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special la persoanele care urmează o dietă săracă în sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza conținutului de metamizol

- Metamizolul poate să scadă concentrația plasmatică a ciclosporinei; prin urmare, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a acesteia, precum și creatininemia, atunci când se administrează în asociere cu metamizol.
- Metamizolul poate potența efectul alcoolului etilic.

- Adăugarea metamizolului la tratamentul cu metotrexat poate crește hematotoxicitatea metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. Prin urmare, această asociere trebuie evitată.
- Metamizolul poate diminua efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când se utilizează concomitent. Prin urmare, această asociere trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu doze mici de acid acetilsalicilic pentru protecție cardiovasculară.
- Metamizolul poate determina o scădere a concentrației plasmatice a bupropionei. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul și bupropiona se administrează concomitent.
- La pacienții care utilizează metamizol s-au raportat interferențe cu testele de laborator care utilizează reacții Trinder/Trinder-like (de exemplu, teste care măsoară concentrația serică a creatininei, trigliceridele, HDL-colesterolul și acidul uric).

Din cauza conținutului de cafeină

- Cafeina crește absorbția salicilaților și a anumitor antiinflamatoare nesteroidiene.
- Cafeina poate antagoniza, dependent de doză, efectele sedative (cum sunt somnolența și lentoarea mentală) determinate de alte medicamente (de exemplu, barbiturice, benzodiazepine, anti-histaminice).
- Administrarea concomitentă cu inhibitori de girază de tipul chinolonelor cu funcție carboxilică (de exemplu enoxacină, ciprofloxacina) poate întârzia eliminarea cafeinei și a produsului ei de degradare, paraxantina.
- Concentrația plasmatică a cafeinei este crescută de cimetidină, contraceptive orale (etinilestradiol), fluvoxamină, verapamil, disulfiram și mexiletină (acestea pot scădea metabolizarea cafeinei la nivel hepatic).
- În doze mari, cafeina diminuează metabolizarea teofilinei, mărindu-i astfel efectul.
- Unele relaxante musculare (idrocilamida) inhibă biotransformarea cafeinei, fiind contraindicată administrarea concomitentă a celor două medicamente.
- Nicotina crește clearance-ul cafeinei.

Din cauza conținutului de drotaverină

- Inhibitorii de fosfodiesterază, precum papaverina, scad efectul antiparkinsonian al levodopei. În cazul administrării în asociere cu levodopa, efectul antiparkinsonian al acesteia scade și, prin urmare, rigiditatea și tremorul pot fi agravate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Drotaverină

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea drotaverinei la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrionului/fătului (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, este necesară administrarea cu prudență în timpul sarcinii.

Metamizol

Metamizolul traversează bariera feto-placentară. Nu există date care să evidențieze că metamizolul este dăunător pentru făt: studiile preclinice efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte teratogene, și fetotoxicitatea s-a observat numai la doze mari de metamizol, care erau toxice pentru mamă. Cu toate acestea, nu există date clinice suficiente pentru utilizarea Quarelin în timpul sarcinii. Administrarea metamizolului în ultimul trimestru al sarcinii poate provoca închiderea prematură a canalului arterial.

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, după evaluarea atentă de către medic a beneficiului potențial și al riscului.

Asocierea cafeină - drotaverină - metamizol

Metamizolul este un inhibitor slab al sintezei prostaglandinelor și nu poate fi exclus riscul închiderii premature a ductului arterial și al apariției de complicații perinatale din cauza afectării agregării plachetare, atât la mamă, cât și la nou-născut.

Utilizarea Quarelin în primele trei luni ale sarcinii nu este recomandată, iar în următoarele trei luni trebuie folosit numai după o atentă evaluare de către medic a raportului beneficiu/risc potențial.

Eliminarea drotaverinei în laptele matern nu a fost studiată la animale. La om, metaboliții metamizolului se excretă în laptele matern.

Prin urmare, utilizarea drotaverinei în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

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

Pacienții trebuie informați că, în cazul apariției vertijului, trebuie să evite activitățile care implică un risc potențial de accidente, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

La administrarea Quarelin în doze mari, trebuie luat în considerare faptul că pot fi afectate capacitățile 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

Reacțiile adverse posibile, care au apărut în studiile clinice în legătură cu administrarea Quarelin sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, utilizând 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai importante reacții adverse au la bază hipersensibilitatea individuală posibilă la metamizol: agranulocitoză, leucocitopenie, trombocitopenie, anemie, șoc anafilactic, reacții cutanate și modificări ale mucoaselor. Aceste reacții pot apărea chiar după câteva administrări lipsite de complicații.

Tulburări hematologice și limfatice

Din cauza conținutului de metamizol

Anemie aplastică, agranulocitoză și pancitopenie, inclusiv cu evoluție letală, leucopenie și trombocitopenie. Aceste reacții sunt considerate a fi de natură imunologică. Pot să apară și după mai multe administrări lipsite de complicații.

Agranulocitoză - semnele agranulocitozei sunt: leziuni inflamatorii ale mucoaselor (oro-faringiană, anorectală și genitală), dureri în gât, febră (chiar persistentă sau recurentă), frisoane. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu medicamente antibiotice, 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.

Trombocitopenie - semnele includ creșterea tendinței de sângerare și hemoragii punctiforme la nivelul pielii și mucoaselor (peteșii).

Tulburări ale sistemului imunitar

Din cauza conținutului de metamizol

Metamizolul poate determina șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide, care pot fi grave și pot pune viața în pericol, iar uneori pot fi letale. Aceste reacții pot să apară și după mai multe administrări lipsite de complicații. După administrarea Quarelin 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 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 astm bronșic cu intoleranță la analgezice, reacțiile de intoleranță apar, de obicei, sub forma crizelor de astm.

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.

Din cauza conținutului de drotaverină

Rare: reacții alergice (angioedem, urticarie, erupție cutanată, prurit) (vezi pct. 4.3).

Tulburări ale sistemului nervos

Din cauza conținutului de cafeină

În doze mari, cafeina poate produce excitația sistemului nervos central.

Din cauza conținutului de drotaverină

Rare: cefalee, vertij, insomnie.

Tulburări cardiace

Din cauza conținutului de metamizol

Sindrom Kounis

Din cauza conținutului de drotaverină

Rare: palpitații, hipotensiune arterială.

Din cauza conținutului de cafeină

În doze mari, cafeina poate determina palpitații, aritmii cardiace, tahicardie și eritrodermie.

Tulburări vasculare

Din cauza conținutului de metamizol

Reacții de hipotensiune arterială izolată.

Ocazional, după administrarea Quarelin pot să apară reacții tranzitorii de hipotensiune arterială izolată (posibil indusă farmacologic și neasociată cu alte semne ale reacției anafilactice/anafilactoide); în cazuri rare, această reacție adversă poate să evolueze către o scădere severă a tensiunii arteriale.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Din cauza conținutului de metamizol

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

Din cauza conținutului de cafeină

În doze mari, cafeina poate determina hiperventilație și tahipnee.

Tulburări gastro-intestinale

Din cauza conținutului de metamizol, cafeină și drotaverină

Greață, vărsături și iritație gastrică.

Posibil diaree (datorită conținutului de metamizol) sau, din contră, pot să apară, rar, greață, constipație (din cauza conținutului de drotaverină).

Au fost raportate cazuri de hemoragie gastrointestinală (din cauza conținutului de metamizol).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Din cauza conținutului de metamizol

Cu excepția manifestărilor cutanate și ale reacțiilor anafilactice/anafilactoide menționate mai sus, pot să apară ocazional erupții medicamentoase fixe, rareori pot apărea erupții cutanate. În cazuri izolate, pot să apară sindrom Stevens-Johnson sau sindrom Lyell (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Din cauza conținutului de metamizol

În cazuri foarte rare, poate să apară deteriorare 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, din cauza prezenței în urină, în concentrație mică, a unuia dintre metaboliți: acid rubazonic.

Din cauza conținutului de cafeină

În doze mari, cafeina poate determina creșterea diurezei.

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

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.

Supradozajul cu drotaverină a fost asociat cu tulburări ale ritmului cardiac și tulburări de conducere, incluzând bloc complet de ramură și stop cardiac, care pot fi letale.

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.

În cazul supradozajului cu drotaverină, pacientul trebuie atent monitorizat și trebuie instituit un tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: sistemul nervos, analgezice, alte analgezice și antipiretice, pirazolone, codul ATC: N02BB52.

Quarelin este o combinație cu efect analgezic.

Metamizolul (dipirona, noraminofenazona, novamidazofen) este un derivat de pirazonă, un compus cu puternice proprietăți analgezice și antipiretice și efect antiinflamator moderat. Efectul său este exercitat prin inhibarea centrală și periferică a sintezei de prostaglandine.

Cafeina este un derivat de metilxantină, un analeptic care își exercită efectul de stimulare în principal asupra cortexului cerebral și centrilor bulbari vagal, respirator și vasomotor.

Este un inhibitor al fosfodiesterazei și antagonist competitiv al receptorilor A₁ și A_{2A}. Cafeina potențează efectul analgezicelor non-opioide.

Drotaverina este un derivat izochinolinic ce își exercită efectul spasmolitic direct asupra musculaturii netede.

În cadrul mecanismului său de acțiune, inhibiția selectivă a fosfodiesterazei IV, cu creșterea consecutivă a AMPc determină inactivarea kinazei lanțului ușor al miozinei (MLCK) și duce la relaxarea mușchiului neted. Efectul său este independent de tipul inervării vegetative.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, *metamizolul* este hidrolizat neenzimatic în peretele intestinal, rezultând metabolitul activ 4-metilaminoantipirină (4-MAA). În ficat, este metabolizat în continuare la metabolitul activ 4-aminoantipirină (4-AA). Biodisponibilitatea metamizolului după administrare orală nu este influențată semnificativ de ingestia concomitentă de alimente.

După administrare orală, concentrația plasmatică maximă este atinsă în 1-2 ore (t_{max}).

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a 4-MAA după administrarea orală a 750, 1500 și 3000 mg metamizol este de 11, 21 și, respectiv, 41 $\mu\text{g/ml}$.

Se leagă de proteinele plasmatică într-o proporție mică, legarea totală de proteine a 4-MAA este de 58%, iar în cazul 4-AA este de 48%.

Metaboliții activi se excretă în laptele matern, totuși nu mai sunt detectați în lapte la 45 ore după administrare.

Se elimină în principal prin rinichi sub forma metaboliților inactivi (4-formilaminoantipirină 4-FAA și 4-acetilaminoantipirină 4-AcAA). Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al 4-MAA este de 2-3 ore, iar al 4-AA de 4-5 ore.

Cafeina este rapid absorbită după administrare orală. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 15-45 minute (t_{max}). Concentrația plasmatică terapeutică este de 5-15 $\mu\text{g/ml}$.

Cafeina este parțial oxidată, demetilată și acetilată în ficat, apoi este excretată prin rinichi, în cea mai mare parte (aproximativ 80%) sub forma 1,7-dimetilxantinei și o mică parte sub forma altor metaboliți. Doar aproximativ 1% este excretată nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al cafeinei ($t_{1/2}$) la adult este de 3-7 ore și are o variabilitate inter- și intraindividuală mare. Cafeina este distribuită în toate compartimentele și traversează rapid bariera hematoencefalică.

Drotaverina se leagă în plasmă într-o proporție mare (95-98%) de albumină, alfa- și beta-globulină.

După administrare orală, atinge concentrația plasmatică maximă în 45-60 minute (t_{max}).

Suferă fenomenul de prim pasaj hepatic în urma căruia 65% din doza administrată ajunge în circulația sistemică sub formă nemodificată.

Este metabolizată în ficat. Timpul biologic de înjumătățire plasmatică este de 8-10 ore. În 72 ore este, practic, complet eliminată din organism, aproximativ 50% prin urină și aproximativ 30% prin fecale. Se elimină în special sub formă de metaboliți, forma sa netransformată neputând fi detectată în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Preclinic, efectele dăunătoare ale metamizolului și cafeinei au fost observate doar la doze care corespund de mai multe ori nivelului terapeutic la om. Aceste efecte nu au importanță din punct de vedere al practicii clinice.

Administrarea cafeinei în doze care depășesc 150 mg zilnic poate, într-o măsură mică dar evaluabilă statistic, să crească incidența avorturilor spontane și a greutății mici la naștere.

Datele non-clinice pentru drotaverină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza următoarelor studii farmacologice privind evaluarea siguranței, studii de genotoxicitate și studii de toxicitate asupra funcției de reproducere:

- Conform unor studii efectuate *in vitro* și *in vivo*, drotaverina nu a indus nicio întârziere a repolarizării ventriculare.
- Ca urmare a unor studii de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*, de exemplu testul Ames, testul limfomului la șoarece și testul pe micronucleu la șobolan, drotaverinei nu i s-a atribuit un potențial genotoxic.
- Drotaverina nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolan și nici asupra dezvoltării embrionului/fătului la șobolan și iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Povidonă
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVdC/Al cu 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

OPELLA HEALTHCARE ROMANIA SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajul 9
Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11664/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023

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