

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metamizol Gemax Pharma 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metamizol sodic monohidrat 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sodiu 32,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, netede, de culoare albă până la aproape albă (cu diametrul de aproximativ 12,5 mm), cu linie mediană pe o față.

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

Metamizol Gemax Pharma este indicat în:

- dureri severe acute sau cronice.
- febră mare, care nu răspunde la alte măsuri terapeutice.

Metamizol Gemax Pharma este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este determinată de intensitatea durerii sau a febrei și de sensibilitatea individuală de răspuns la Metamizol Gemax Pharma. Este esențială alegerea celei mai mici doze care controlează durerea și febra.

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

La adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani sau peste (> 53 kg), se poate administra o doză de până la 1000 mg metamizol într-o singură priză, care poate fi administrată de până la 4 ori pe zi, la interval de 6-8 ore, ceea ce corespunde unei doze zilnice maxime de 4000 mg.

Un efect evident poate fi așteptat după 30 până la 60 minute de la administrarea orală și acesta durează de obicei aproximativ 4 ore.

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

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

Greutate corporală/vârstă		Doză unică		Doză zilnică maximă	
kg	ani	comprimate	mg	comprimate	mg
> 53	≥ 15 ani	1-2	500-1000	8	4000

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și renală

Deoarece rata de eliminare este redusă atunci când funcția renală sau hepatică este afectată, trebuie evitată administrarea de doze mari, repetate. Nu este necesară reducerea dozei atunci când este administrat numai pentru o perioadă scurtă de timp.

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

Vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu clearance al creatininei scăzut

Doza trebuie redusă la persoanele vârstnice, la pacienți debilitați și la cei cu clearance al creatininei scăzut, deoarece eliminarea produșilor de metabolizare ai metamizolului poate fi prelungită.

Copii și adolescenți

Pentru administrarea dozelor, a se vedea tabelul de mai sus.

Metamizol Gemax Pharma nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani, din cauza cantității fixe de 500 mg de metamizol conținută într-un comprimat. Sunt disponibile alte forme farmaceutice/concentrații care pot fi dozate corespunzător pentru copiii mai mici.

Durata tratamentului

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea afecțiunii.

În cazul tratamentului pe termen lung cu Metamizol Gemax Pharma, este necesară efectuarea periodică a hemoleucogramei, incluzând formula leucocitară.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele se înghit întregi și cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă).

Metamizol Gemax Pharma poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de pirazolone (de exemplu, fenazonă, propifenazonă) sau la pirazolidine (de exemplu, fenilbutazonă, oxibutazonă), aceasta incluzând și pacienți care, de exemplu, au dezvoltat agranulocitoză după utilizarea acestor substanțe; sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Disfuncție a măduvei hematogene (de exemplu, după terapia cu citostatice) sau tulburări hematopoietice.
- Utilizare la pacienți cunoscuți cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau cu intoleranță la analgezice, cu manifestări de tipul urticariei/angioedemului, respectiv la pacienții care reacționează cu bronhospasm sau alte tipuri de reacții anafilactoide (de exemplu, urticarie, rinită,

angioedem) la salicilați, paracetamol sau alte analgezice non-opioide, cum sunt diclofenac, ibuprofen, indometacin sau naproxen.

- Deficit congenital de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (risc de hemoliză).
- Porfirie hepatică acută intermitentă (risc de inducere a unei crize de porfirie).
- În al treilea trimestru de sarcină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoză

Agranulocitoza indusă de metamizol este o afecțiune cu etiologie imunoalergică, cu o durată minimă de o săptămână. Aceste reacții sunt foarte rare, pot fi grave, pot pune viața în pericol și pot fi letale. Nu sunt dependente de doză și pot să apară în orice moment în timpul tratamentului.

Pacienții trebuie informați să întrerupă imediat tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar oricare dintre următoarele simptome, care pot fi corelate cu neutropenia: febră, frisoane, dureri în gât, ulceratii la nivelul cavității bucale.

Dacă apare neutropenie (<1500 neutrofile/mm³), tratamentul trebuie întrerupt imediat și hemoleucograma completă trebuie efectuată imediat. Hemoleucograma trebuie monitorizată până la revenirea la valorile inițiale.

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

Pancitopenie

Dacă apare pancitopenie, tratamentul trebuie întrerupt imediat și hemoleucograma trebuie monitorizată până la revenirea parametrilor la valorile normale (vezi pct. 4.8).

Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul tratamentului sunt observate semne și simptome (de exemplu, deteriorare a stării generale, infecții, febră persistentă, hematoame, hemoragii, paloare) care indică o discrazie sanguină.

Reacții cutanate severe

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

Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește reacțiile cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea metamizolului trebuie întreruptă imediat și nu trebuie reluată la un moment dat (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactice/anafilactoide

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

- sindrom de astm bronșic indus de analgezice sau intoleranță la analgezice, cu manifestări de tipul urticariei/angioedemului (vezi pct. 4.3),
- astm bronșic, în special la pacienții cu rinosinuzită concomitentă sau polipi nazali,
- urticarie cronică,
- intoleranță/hipersensibilitate la agenți coloranți (de exemplu, tartrazină) sau la conservanți (de exemplu, benzoați),
- intoleranță la alcool. Acești pacienți reacționează chiar și la cantități minime de băuturi alcoolice cu simptome precum strănut, lăcrimare și eritem facial pronunțat. O astfel de intoleranță la alcool poate indica un sindrom de astm bronșic indus de analgezice nedagnosticat anterior (vezi pct. 4.3).

Înainte de administrarea metamizolului, pacienților trebuie să li se efectueze o anamneză corespunzătoare. La pacienții cu risc crescut de reacții anafilactoide, metamizolul trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a riscurilor potențiale, comparativ cu beneficiul așteptat. Dacă metamizolul se administrează în astfel de cazuri, pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere medical și trebuie să fie disponibile mijloace necesare pentru un tratament de urgență.

Șocul anafilactic poate să apară în principal la pacienții sensibili. Prin urmare, o atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu astm bronșic sau cu teren atopic (vezi pct. 4.3).

Reacții hipotensive izolate

Metamizolul poate induce reacții de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot fi dependente de doză. Acest lucru este mai probabil să apară la administrarea parenterală, decât la administrarea orală.

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

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

Prin urmare, la astfel de pacienți, indicația trebuie stabilită cu atenție și aceștia trebuie monitorizați atent. Pot fi necesare măsuri preventive (de exemplu, stabilizare hemodinamică), pentru a reduce riscul de reacții hipotensive.

La pacienții la care scăderea tensiunii arteriale trebuie evitată, cum sunt pacienții cu boală coronariană severă sau stenoză cerebrovasculară semnificativă, metamizolul poate fi administrat numai sub monitorizarea atentă a parametrilor hemodinamici.

Afecțiuni hepatice induse de medicament

La pacienții tratați cu metamizol au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut de la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ valori serice 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 o evoluție către insuficiență hepatică acută care a necesitat transplant hepatic. Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este pe deplin elucidat, însă datele indică un mecanism imunoalergic.

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

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

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Metamizol Gemax Pharma trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc și numai dacă se iau măsurile de precauție adecvate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2).

Influența asupra metodelor de testare

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

Metamizol Gemax Pharma conține sodiu

Acest medicament conține 32,7 mg sodiu pe comprimat echivalent cu 1,64% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inducția farmacocinetică a enzimelor implicate în metabolizare

Metamizolul poate induce enzimele implicate în metabolizare, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă a metamizolului cu bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o reducere a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent; răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentului trebuie monitorizate după cum se consideră adecvat.

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

Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Prin urmare, metamizolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care iau doze mici de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile numai date limitate provenite din 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 metamizolului în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină. Utilizarea în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (insuficiență renală și constricție a canalului arterial) și, prin urmare, utilizarea metamizolului este contraindicată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale a metamizolului în timpul celui de-al treilea trimestru, lichidul amniotic și canalul arterial trebuie să fie verificate prin ecografie și ecocardiografie.

Metamizolul traversează bariera placentară.

La animale, metamizolul a indus efecte toxice asupra funcției de reproducere, dar nu și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Prođușii de metabolizare ai metamizolului trec în laptele matern în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat. Prin urmare, trebuie evitată, în special, utilizarea 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 de ore de la administrare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice.

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie, inclusiv cazuri letale, leucopenie și trombocitopenie. Aceste reacții sunt considerate a fi de

natură imunologică. Aceste reacții pot apărea, de asemenea, chiar dacă administrarea anterioară a metamizolului a fost fără complicații. Simptomele tipice ale agranulocitozei includ modificări inflamatorii ale mucoaselor (de exemplu, orofaringiană, anorectală, genitală), dureri în gât, febră (persistentă sau recurentă). La pacienții tratați cu antibiotice, aceste simptome pot fi minime. Viteza de sedimentare a hematiilor este semnificativ accelerată, în timp ce mărirea ganglionilor limfatici este ușoară sau complet absentă. Semnele tipice de trombocitopenie includ o tendință crescută de sângerare și peteșii pe piele și pe membranele mucoase.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: șoc anafilactic, reacții anafilactoide sau anafilactice care pot fi severe până la a pune viața în pericol, în unele cazuri chiar letale. Acestea pot apărea, de asemenea, dacă metamizolul a fost tolerat anterior fără complicații. Reacțiile anafilactice/anafilactoide pot apărea imediat după administrare sau se pot dezvolta și la câteva ore mai târziu; totuși, de obicei, acestea apar în prima oră după administrare. Reacțiile anafilactice/anafilactoide mai ușoare iau în mod obișnuit forma unor simptome la nivelul pielii și ale mucoaselor (de exemplu, prurit, senzație de arsură, roșeață, urticarie, umflături), dispnee și, mai rar, tulburări gastro-intestinale. Astfel de reacții ușoare pot deveni severe, cu urticarie generalizată, angioedem sever (inclusiv edem laringian), bronhospasm sever, aritmii cardiace, scădere a tensiunii arteriale (uneori și cu o creștere anterioară a tensiunii arteriale) și șoc circulator. La pacienții cu sindrom de astm bronșic indus de analgezice, intoleranța ia de obicei forma unor crize de astm.

Cu frecvență necunoscută: sindrom Kounis (sindrom coronarian acut asociat cu o reacție alergică)

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: reacții izolate de hipotensiune arterială (care pot fi de origine farmacologică și care nu sunt însoțite de alte semne ale unei reacții anafilactoide sau anafilactice). În cazuri rare, astfel de reacții pot duce la o scădere pronunțată a tensiunii arteriale.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: afecțiuni hepatice induse de medicament, inclusiv hepatită acută, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupție cutanată

Cu frecvență necunoscută: exantem stabil indus de medicament, sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4)

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: agravare a insuficienței renale

Cu frecvență necunoscută: nefrită interstițială

În cazuri foarte rare, în special la pacienții cu antecedente de boală renală, poate apărea afectare renală acută (insuficiență renală acută), în unele cazuri cu oligurie, anurie sau proteinurie. În cazuri izolate, poate apărea nefrită interstițială acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazurile de supradozaj acut, simptomele raportate includ greață, vărsături, dureri abdominale, afectare a funcției renale/insuficiență renală acută (de exemplu, sub formă de nefrită interstițială) și, mai rar, simptome ale sistemului nervos central (amețeală, somnolență, comă, convulsii) și o scădere marcată a tensiunii arteriale, care poate evolua spre șoc circulator și tahicardie. După administrarea de doze foarte mari, excreția de acid rubazonic poate determina o colorație în roșu a urinei.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște un antidot specific pentru metamizol. Dacă metamizolul a fost ingerat doar de puțin timp, pot fi încercate măsuri de reducere a absorbției sistemice prin utilizarea de măsuri primare de detoxifiere (de exemplu, lavaj gastric) sau de agenți de reducere a absorbției (de exemplu, administrarea de cărbune activat). Metabolitul principal (4-N-metil-amino-antipirină) poate fi eliminat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare plasmatică. Tratamentul intoxicației și prevenirea complicațiilor grave pot necesita monitorizare și tratament general și specific într-o unitate de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Metamizolul este un derivat de pirazonă și are proprietăți analgezice, antipiretice și spasmolitice. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin elucidat. Rezultatele anumitor studii indică faptul că metamizolul și principalul său metabolit, MAA (4-N-metil-amino-antipirină) este posibil să aibă atât un mecanism de acțiune central, cât și unul periferic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, metamizolul este complet hidrolizat la metabolitul activ farmacologic, 4-N-metil-amino-antipirină (MAA). Biodisponibilitatea MAA este de aproximativ 90% și este relativ mai mare după administrare orală decât după administrare parenterală. Ingestia concomitentă de alimente nu are un efect relevant asupra farmacocineticii metamizolului.

Distribuție

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

Metabolizare

Eficacitatea clinică se datorează în principal MAA, dar într-o anumită măsură și metabolitului 4-amino-antipirină (AA). Valorile ASC pentru AA reprezintă aproximativ 25% din valorile ASC pentru MAA. Metaboliții 4-N-acetil-amino-antipirină (AAA) și 4-N-formil-amino-antipirină (FAA) sunt aparent inactivi farmacologic.

Eliminare

După o singură doză administrată oral, 85% din metaboliții eliminați au fost identificați în urină. 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 singură doză de 1 g de metamizol administrat oral a fost de 5 ± 2 ml/min pentru MAA, 38 ± 13 ml/min pentru AA, 61 ± 8 ml/min pentru AAA și 49 ± 5 ml/min pentru FAA.

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.

Liniaritate/non-liniaritate

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

Vârstnici

În tratamentul pacienților vârstnici, ASC este crescută de 2 până la 3 ori.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate subcronică/cronică

S-au efectuat studii de toxicitate subcronică și cronică la diferite specii de animale. La șobolan s-a administrat 100-900 mg de metamizol/kg greutate corporală per os pentru o perioadă de 6 luni. La cea mai mare doză (900 mg/kg greutate corporală), după 13 săptămâni a fost observată o creștere a numărului de reticulocite și corpusculi Heinz.

La câine a fost administrat metamizol în doze de 30-600 mg/kg greutate corporală pentru o perioadă de 6 luni. Începând cu doza de 300 mg/kg greutate corporală, s-au observat anemie hemolitică dependentă de doză și modificări funcționale renale și hepatice.

Potențial mutagen și cancerigen

Există rezultate contradictorii pentru metamizol în urma studiilor de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* în aceleași sisteme de testare.

Investigațiile pe termen lung la șobolani nu au oferit indicii de potențial tumorigen. În 2 din cele 3 studii efectuate pe termen lung la șoarece, la doze mari a fost observată o incidență crescută a adenoamelor hepatocelulare.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolan și la iepure nu au adus dovezi de efecte teratogene.

La iepure au fost observate efecte embrioretale de la o doză zilnică de 100 mg/kg greutate corporală, care nu a fost toxică încă pentru mamă. La șobolan, efectele embrioretale au apărut la doze toxice

materne. Dozele zilnice de peste 100 mg/kg greutate corporală la șobolan au dus la prelungirea gestației și la complicații la naștere, cu o mortalitate crescută a mamelor și a puilor.

Testele de fertilitate au arătat o rată de gestație ușor redusă la generația de părinți, la o doză de peste 250 mg/kg greutate corporală pe zi. Fertilitatea generației F1 nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb pregelatinizat
Macrogol 6000
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister doze unitare, opac, de culoare albă, din PVC/Al, fie cu folie de Al laminată cu hârtie glasată cu protecție pentru copii, fie cu folie de Al fără protecție pentru copii. Blisterele sunt introduse într-o cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: 6, 10, 12, 20, 50 sau 60 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15051/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024