

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metamizolo ratiopharm 500 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (20 gocce) contiene 500 mg di metamizolo sodico • 1 H₂O

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

Soluzione limpida, di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- dolore acuto intenso a seguito di trauma o intervento chirurgico
- coliche dolorose
- dolore associato a tumore
- altri dolori acuti o cronici intensi, qualora siano controindicate altre misure terapeutiche
- stato febbrile intenso refrattario ad altri trattamenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nei pazienti di tutte le età, eccetto i bambini, la posologia è di 8–16 mg di metamizolo sodico per kg di peso corporeo in un'unica dose. La tabella seguente riporta le dosi singole raccomandate e le dosi massime giornaliere secondo il peso o l'età del paziente:

Peso corporeo [kg] (età)	Dose singola [gocce] (mg)	Dose massima giornaliera [gocce] (mg)
5-8 (3-11 mesi)	2-4 (50-100)	9-12 (225-300)
9-15 (1-3 anni)	3-10 (75-250)	17-30 (425-750)
16-23 (4-6 anni)	5-15 (125-375)	30-45 (750-1125)
24-30 (7-9 anni)	8-20 (200-500)	46-60 (1150-1500)
31-45 (10-12 anni)	10-30 (250-750)	59-90 (1475-2250)
46-53 (13-14 anni)	15-35 (375-875)	88-105 (2200-2625)
> 53 (> 15 anni)	20-40 (500-1000)	60-120 (1500-3000)

In base alla dose massima giornaliera, è possibile assumere una dose singola fino a 4 volte al giorno, ad intervalli di 6–8 ore.

La dose deve essere diminuita nei pazienti anziani, debilitati e con clearance della creatinina ridotta, poichè l'eliminazione dei derivati metabolici del metamizolo sodico può risultare prolungata.

Ad oggi, non vi è una sufficiente esperienza circa l'uso a lungo termine di *Metamizolo ratiopharm* nei pazienti con grave insufficienza epatica e renale.

Modo di somministrazione e durata del trattamento

Le gocce si assumono diluite in un po' d'acqua.

La durata del trattamento dipende dal tipo e dalla gravità della patologia.

4.3 Controindicazioni

Metamizolo ratiopharm non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo, ai pirazoloni e alle pirazolidine (per es. medicinali contenenti metamizolo sodico, propifenazone, fenazone o fenilbutazone) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- compromissione della funzionalità del midollo osseo (per es. dopo terapia citostatica) o patologie del sistema emopoietico
- carenza congenita di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi
- porfiria epatica acuta
- terzo trimestre di gravidanza
- pazienti con peso corporeo inferiore a 5 kg.
- lattanti al di sotto dei 3 mesi di età o con peso corporeo inferiore a 5 kg, poichè non sono disponibili dati scientifici sulla sicurezza d'uso del farmaco.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Metamizolo ratiopharm contiene un derivato del pirazalone, il metamizolo sodico, che è associato con il possibile rischio di shock, raro ma potenzialmente fatale, e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che manifestano reazioni anafilattoidi con *Metamizolo ratiopharm* sono particolarmente a rischio di sviluppare reazioni simili con altri analgesici non stupefacenti.

I pazienti che manifestano reazioni anafilattiche o altre reazioni immunologicamente mediate (per es. agranulocitosi) con *Metamizolo ratiopharm* sono particolarmente a rischio di sviluppare reazioni simili con altri derivati pirazolonici e pirazolidinici.

La somministrazione di *Metamizolo ratiopharm* deve essere immediatamente sospesa se compare qualsiasi segno di agranulocitosi o trombocitopenia. Il trattamento deve essere interrotto prima che siano disponibili i risultati dei test di laboratorio.

Il rischio di possibili reazioni anafilattoidi gravi in seguito all'uso di *Metamizolo ratiopharm* è marcatamente superiore nei pazienti con:

- sindrome asmatica da analgesici o intolleranza agli analgesici di tipo orticaria/angioedema
- asma bronchiale, particolarmente in pazienti con concomitante rinosinusite e polipi nasali.
- orticaria cronica
- intolleranza ai coloranti (per es. e.g. tartrazina) o ai conservanti (per es. benzoati)
- intolleranza all'alcool. I pazienti con questa intolleranza reagiscono a quantità minime di bevande alcoliche con sintomi quali starnuti, lacrimazione ed intenso arrossamento del volto. L'intolleranza all'alcool potrebbe indicare una sindrome asmatica da analgesici non diagnosticata precedentemente.

Metamizolo ratiopharm può scatenare reazioni ipotensive (vedere anche paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere dose-dipendenti. Inoltre, il rischio di reazioni di tipo ipotensivo è maggiore:

- nei pazienti con ipotensione preesistente, ipovolemia, disidratazione, instabilità circolatoria o insufficienza circolatoria incipiente (per es. pazienti con infarto miocardico o politrauma)
- nei pazienti con febbre elevata.

Il trattamento di questi pazienti deve quindi essere effettuato attentamente, sotto stretto controllo medico. Possono essere necessarie misure preventive (per es. stabilizzazione della circolazione) per ridurre il rischio di reazioni ipotensive.

Nei pazienti in cui una riduzione della pressione sanguigna deve essere evitata, quali ad esempio i pazienti con grave malattia coronarica o una rilevante stenosi cerebrovascolare, *Metamizolo ratiopharm* può essere utilizzato solo sotto stretto monitoraggio dei parametri emodinamici.

Metamizolo ratiopharm deve essere usato solo dopo attenta valutazione dei possibili rischi e dei benefici attesi e solo dopo aver preso le appropriate precauzioni nei pazienti con compromissione della funzione renale od epatica (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di metamizolo sodico e clorpromazina può indurre grave ipotermia.

Il metamizolo sodico può ridurre i livelli plasmatici della ciclosporina. In caso di somministrazione concomitante potrebbe rendersi necessario quindi un adeguamento della dose.

È noto che la classe dei farmaci pirazolonici può causare interazioni con anticoagulanti orali, captopril, litio, metotrexato e triamterene, e può influenzare l'efficacia dei farmaci antiipertensivi e dei diuretici. L'esatto potenziale di interazione del metamizolo sodico non è stato stabilito.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di *Metamizolo ratiopharm* in gravidanza. Il metamizolo sodico attraversa la barriera placentare. Il metamizolo sodico non ha mostrato effetti teratogeni in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di esperienza sull'uso umano in gravidanza, *Metamizolo ratiopharm* non deve essere assunto/somministrato durante il 1° ed il 2° trimestre di gravidanza, salvo i casi di assoluta necessità.

Nonostante il metamizolo sodico sia solo un debole inibitore della sintesi delle prostaglandine, non si può escludere la possibilità di una prematura chiusura del dotto arterioso e complicazioni perinatali dovute alla riduzione dell'aggregazione piastrinica sia materna che neonatale. Pertanto l'uso di *Metamizolo ratiopharm* è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

I metaboliti del metamizolo sodico sono escreti nel latte materno, e l'allattamento deve pertanto essere evitato durante e per 48 ore dopo l'assunzione/somministrazione di *Metamizolo ratiopharm*.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Metamizolo ratiopharm può influenzare la capacità di guida e d'uso dei macchinari.

Non sono stati segnalati effetti dannosi sulla capacità di concentrazione e di reazione alle dosi consigliate. Essendo presunta per il metamizolo sodico un'azione a livello centrale, e che un eventuale sovradosaggio potrebbe comportare l'insorgenza di reazioni avverse a livello centrale, deve essere presa in considerazione la possibilità di un'alterazione di queste capacità almeno per le dosi più elevate. Pertanto l'uso di macchinari, la guida di veicoli ed altre attività potenzialmente pericolose devono essere evitate, specie se viene assunto contemporaneamente alcool.

4.8 Effetti indesiderati

<i>molto comune</i>	≥ 1/10
<i>comune</i>	≥ 1/100 ma < 1/10

non comune	≥ 1/1000 ma < 1/100
raro	≥ 1/10000 ma < 1/1000
molto raro	<1/10000 o sconosciuto (non può essere desunto dai dati disponibili)

I principali effetti indesiderati correlati al metamizolo sodico derivano dalle reazioni di ipersensibilità. Le più significative sono shock e agranulocitosi. Queste reazioni si verificano raramente o molto raramente, ma possono costituire un rischio per la vita del paziente e possono insorgere anche se il metamizolo sodico è stato somministrato precedentemente senza complicazioni.

Disturbi del sistema immunitario

Raramente possono verificarsi reazioni anafilattoidi o anafilattiche che, molto raramente, possono evolvere in modo grave e a rischio di vita per il paziente. Tali reazioni possono insorgere durante l'iniezione, immediatamente dopo o anche diverse ore dopo la somministrazione del medicinale; nella maggioranza dei casi, comunque, si sviluppano entro le prime ore dall'assunzione.

Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi più leggere si manifestano tipicamente con sintomi a livello cutaneo e delle mucose (per es. prurito, senso di bruciore, arrossamento, orticaria, gonfiore), dispnea e, meno frequentemente, disturbi gastrointestinali (per es. nausea, dispepsia, vomito). Queste reazioni più lievi possono progredire in forme gravi con orticaria generalizzata, grave angioedema (compreso edema laringeo), grave broncospasmo, aritmie cardiache, calo della pressione arteriosa (a volte preceduto da un aumento pressorio) e shock circolatorio. Nei pazienti con sindrome asmatica da analgesici, queste reazioni di intolleranza si manifestano sotto forma di attacchi asmatici.

Ai primi segnali di shock, come sudore freddo, vertigini, stordimento, alterazione del colore della pelle, sensazione di sofferenza nella zona del cuore, devono essere instaurate le necessarie misure di emergenza.

Patologie vascolari

In rari casi, durante o dopo la somministrazione si possono verificare reazioni ipotensive, che possono essere farmacologicamente mediate e non accompagnate da altri segni di reazioni anafilattoidi o anafilattiche. Solo raramente queste reazioni inducono un intenso calo della pressione arteriosa. L'iniezione endovenosa rapida aumenta il rischio di insorgenza di tali reazioni ipotensive.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raramente può manifestarsi leucopenia mentre in casi molto rari può comparire agranulocitosi o trombocitopenia. Queste reazioni possono manifestarsi anche se in precedenza il metamizolo sodico era stato somministrato senza complicazioni.

Il rischio di agranulocitosi aumenta se il metamizolo sodico viene somministrato per più di una settimana. L'agranulocitosi si manifesta tipicamente con alterazioni infiammatorie delle mucose (a livello per es. della bocca, del naso, della gola e della regione anale e genitale), mal di gola, difficoltà nella deglutizione, febbre e brividi. Tuttavia, nei pazienti in terapia con antibiotici questi segni possono essere minimi. Si osserva solo un leggero o inesistente gonfiore dei linfonodi e della milza. La velocità di eritrosedimentazione (ESR) risulta notevolmente accelerata, i granulociti si riducono considerevolmente o sono completamente assenti. In generale, i valori di emoglobina, eritrociti e piastrine risultano normali.

Un inaspettato deterioramento delle condizioni generali del paziente può indicare agranulocitosi.

L'interruzione del trattamento è necessaria per la guarigione. Pertanto, se compaiono segni di agranulocitosi, si raccomanda di interrompere immediatamente il trattamento con *Metamizolo ratiopharm*, senza attendere l'esito dei test di laboratorio e degli esami diagnostici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In rari casi può manifestarsi esantema fisso da farmaci o altri tipi di esantema (eruzione cutanea), e, in casi isolati, sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di Lyell.

In caso di insorgenza di lesioni cutanee l'assunzione di *Metamizolo ratiopharm* deve essere immediatamente interrotta.

Altre reazioni

Molto raramente, specie in pazienti ipovolemici o con patologie renali preesistenti e a seguito di sovradosaggio, si può verificare un peggioramento della funzionalità renale con anuria o oliguria, proteinuria e nefrite interstiziale.

4.9 Sovradosaggio*Sintomi:*

in seguito a sovradosaggio acuto sono stati riportati nausea, vomito, dolore addominale, compromissione della funzionalità renale/insufficienza renale acuta (per es. con quadro clinico di nefrite interstiziale) e, più raramente, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (vertigini, sonnolenza, coma, convulsioni) e calo della pressione arteriosa, a volte con shock e tachicardia.

Dopo somministrazione di dosi molto elevate, l'escrezione dell'acido rubazonico può causare colorazione rossa delle urine.

Misure terapeutiche:

Non è conosciuto alcun antidoto specifico per il metamizolo sodico. Se l'assunzione di metamizolo sodico è avvenuta di recente, si possono tentare strategie per ridurre l'assorbimento sistemico del farmaco (per es. somministrazione di carbone attivo). Il metabolita principale (4-N-metilaminoantipirina) può essere eliminato tramite emodialisi, emofiltrazione, emoperfusione o filtrazione plasmatica.

Il trattamento dell'intossicazione e la prevenzione di complicanze gravi possono richiedere un monitoraggio ed un trattamento generale e specifico intensivo.

Trattamento delle reazioni di ipersensibilità gravi (shock):

Si devono istituire le opportune misure d'emergenza in accordo con le attuali linee guide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; altri analgesici ed antipiretici; pirazolonici.

Codice ATC: N02BB02

Il metamizolo sodico è un derivato pirazolonico con proprietà analgesiche, antipiretiche e leggermente antiinfiammatorie e spasmolitiche. Questo farmaco ha il più potente effetto analgesico tra tutti i derivati pirazolonici. Come per altri analgesici, il suo meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito nel dettaglio, ma comprende comunque l'inibizione della sintesi delle prostaglandine (PGE1 e PGE2) e l'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica; esso inibisce anche la cicloossigenasi ed influenza l'effetto dell'acido arachidonico. Contemporaneamente, sembra essere presente anche una componente attiva a livello centrale. Per l'attività analgesica si presume anche un meccanismo di depressione della percezione centrale del dolore attraverso l'attivazione dei neuroni che inibiscono il sistema di trasmissione del dolore.

L'effetto antipiretico è mediato da un effetto centrale al centro per la regolazione della temperatura situato nell'ipotalamo, supportato da un aumento della dispersione del calore a livello periferico. L'effetto antiinfiammatorio del metamizolo sodico è dovuto alle sue proprietà antiessudative e vasocostrittive, che verosimilmente derivano, almeno parzialmente, dall'inibizione della sintesi endogena delle prostaglandine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, il metamizolo sodico viene assorbito prontamente e quasi completamente nel tratto gastrointestinale e convertito rapidamente in 4-metilaminoantipirina (MAA) tramite idrolisi non enzimatica. Un successivo processo metabolico trasforma la 4-aminoantipirina attiva (AA) in 4-acetilaminoantipirina (AAA). Un ulteriore passaggio metabolico conduce alla formazione del

formilaminoantipirina (FAA) attraverso una ossidazione incompleta del MAA. Solo il 65–70% della dose somministrata viene rinvenuto in questi metaboliti.

Le concentrazioni plasmatiche massime (relative a tutti i metaboliti) si raggiungono dopo circa 30–90 minuti. Dopo somministrazione orale di 1 g di metamizolo sodico, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) del MAA è pari a $10,5 \pm 2,8$ µg/ml; dopo somministrazione per via rettale di 1 g di metamizolo sodico, il valore della C_{max} è invece uguale a $6,1 \pm 1,9$ µg/ml. Il legame con le proteine plasmatiche è rispettivamente del 57,6% (MAA), 47,9% (AA), 17,8% (FAA) e 14,2% (AAA).

Il profilo farmacocinetico dei metaboliti appare essere dose-dipendente. L'eliminazione avviene per il 90% per via renale con il metabolita maggiore AAA ed il restante 10% per via biliare, con un'emivita di circa 10 ore. Nei pazienti anziani l'emivita di eliminazione del MAA aumenta passando da 2,6 ore (12 volontari, 21–30 anni di età) a 4,5 ore (9 volontari, 73–90 anni di età).

In seguito ad iniezione intramuscolare, i metaboliti del metamizolo sodico mostrano dei parametri comparabili a quelli osservati dopo somministrazione orale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Vedere paragrafo 4.9.

Tossicità subcronica/cronica

Sono stati condotti studi di tossicità subcronica e cronica in diverse specie animali. 100–900 mg di metamizolo sodico/kg di peso corporeo per via orale sono stati somministrati nel ratto per un periodo di 6 mesi. Alla dose maggiore (900 mg/kg peso corporeo) dopo 13 settimane è stato osservato un aumento dei reticulociti e dei corpi di Ehrlich.

Dosi di metamizolo sodico variabili da 30 a 600 mg/kg di peso corporeo sono state somministrate nel cane per un periodo di 6 mesi. A partire dalla dose di 300 mg/kg di peso corporeo sono state osservate anemia emolitica dose-dipendente ed alterazioni funzionali renali ed epatiche.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Non sono stati eseguiti studi adeguati riguardo al potenziale mutageno del metamizolo sodico. Vi sono alcune indicazioni rispetto ad effetti mutageni indotti dal metamizolo sodico, ma sono stati riportati anche risultati negativi.

Studi a lungo termine eseguiti nel ratto non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno. In 2 studi a lungo termine su 3 condotti nel topo, è stato osservato un aumento degli adenomi epatocellulari dopo somministrazione di alti dosaggi.

Tossicità riproduttiva

Studi di embriotossicità condotti nel topo e nei coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno.

Sono stati osservati effetti embrioletali nel coniglio a partire da una dose giornaliera di 100 mg/kg di peso corporeo, che non si è rivelata tossica per le madri. Nel ratto invece, gli effetti embrioletali sono stati osservati a dosaggi che si sono dimostrati tossici anche per le madri. Dosi giornaliere superiori a 100 mg/kg di peso corporeo nel ratto hanno causato gestazione prolungata e complicazioni alla nascita, con un aumento della mortalità delle madri e della prole.

Gli studi di fertilità hanno mostrato una leggera riduzione del tasso di gestazione nella generazione progenitrice a dosi superiori ai 250 mg/kg di peso corporeo. La fertilità della generazione F1 non è risultata alterata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

aroma al lampone [sostanze aromatizzanti identiche a quelle naturali; alcool benzilico; preparati aromatizzanti; propilene glicole]

aroma alla crema [sostanze aromatizzanti identiche a quelle naturali, triacetina, propilene glicole, alcool benzilico]

acqua depurata

saccarina sodica

sodio ciclamato

acido citrico monoidrato

sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura del prodotto:

6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (vetro tipo III) con contagocce (in polietilene) e chiusura a prova di bambino (in polipropilene).

Confezione contenente 20 ml di gocce orali, soluzione

Confezione contenente 50 ml di gocce orali, soluzione

Confezione contenente 100 ml di gocce orali, soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Metamizolo ratiopharm 500 mg/ml gocce orali, soluzione – 20 ml AIC 038745016/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 25/02/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO