Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:
METAMIZOLO SODICO ACTAVIS 500 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
1 ml di soluzione (corrispondenti a 20 gocce) contiene:
principio attivo: Metamizolo sodico 500 mg

Per l'elenco degli eccipienti vedere punto 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Stati dolorosi o febbrili gravi o resistenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e ragazzi di 15 anni ed oltre:
20-40 gocce fino a 4 volte al giorno.
Bambini dai 5 ai 14 anni:
10-15 gocce fino a 4 volte al giorno.
Lattanti oltre i 4 mesi e bambini fino ai 4 anni:
2-6 gocce fino a 4 volte al giorno.
Le gocce si assumono diluite in un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni
METAMIZOLO SODICO ACTAVIS non deve essere utilizzato nei pazienti con:
- ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipersensibilità ad altri pirazoloni (ad es. fenazone, propifenazone) o alle pirazolidine (ad es. fenilbutazone, ossifenbutazone);
- precedenti di agranulocitosi associata all'uso di pirazoloni;
  compromissione della funzionalità del midollo osseo (per es. dopo terapia citostatica) o patologie del sistema emopoietico, come la granulocitopenia;
- pazienti che manifestano broncospasmo o altre reazioni anafilattoidi (ad es. orticaria, rinite, angioedema) agli analgesici non stupefacenti (es. salicilati, paracetamolo, diclofenac, ibuprofene, indometacina, naprossene);
- porfiria epatica acuta intermittente (rischio di induzione di attacchi di Porfiria);
- carenza congenita di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (rischio di emolisi);
- lattanti al di sotto dei 3 mesi o peso corporeo inferiore a 5 kg.

Si raccomanda di non usare METAMIZOLO SODICO ACTAVIS nei primi tre mesi di gravidanza e, se usato nei tre mesi successivi, ciò deve essere fatto solo dopo aver accuratamente valutato il rapporto rischio-beneficio. METAMIZOLO SODICO ACTAVIS non deve essere utilizzato negli ultimi tre mesi di gravidanza (vedere anche sezione 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
L'agranulocitosi causata dal metamizolo è un evento di origine immuno-allergica che ha una durata di almeno una settimana. Tali reazioni sono molto rare, possono essere gravi, mettere il paziente in pericolo di vita ed avere esito letale. Non sono dose-dipendenti e possono verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia.
I pazienti devono essere informati della necessità di interrompere il trattamento e di consultare immediatamente il medico nel caso si manifestasse uno qualsiasi dei seguenti sintomi possibilmente correlati alla neutropenia: febbre, brividi, mal di gola, ulcerazioni del cavo orale.
In caso di neutropenia (neutrofili/mm³ < 1500) il trattamento va sospeso immediatamente ed una valutazione dell'emocromo va effettuata con urgenza e monitorata fino al ritorno a valori normali.

Shock anafilattico: tali reazioni si verificano principalmente nei pazienti sensibili. Pertanto il metamizolo va utilizzato con cautela nei pazienti asmatici o atopici (vedere sezione 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dati i rischi associati con il metamizolo, il farmaco andrebbe utilizzato solo dopo avere valutato la possibilità di ricorrere ad alternative terapeutiche.

I pazienti che abbiano già manifestato una reazione da ipersensibilità con metamizolo non dovranno più assumere metamizolo o altri farmaci pirazolonici.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Nella scelta della via di somministrazione, va considerato che la via parenterale è associata ad un maggior rischio di reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Sono particolarmente a rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere sezione 4.3) i pazienti con:
- asma da analgesici o intolleranza agli analgesici di tipo orticaria-angioedema (vedere sezione 4.3), asma bronchiale, particolarmente se con concomitante rinosinusite poliposa
- orticaria cronica
- intolleranza all'alcool, ovvero i pazienti che reagiscono anche a quantità minime di bevande alcoliche con sintomi quali starnuti, lacrimazione o arrossamento al volto. L'intolleranza all'alcool potrebbe indicare una sindrome asmatica da analgesici non diagnosticata
- intolleranza ai coloranti (per es. tartrazina) o conservanti (per es. benzoati)

Prima della somministrazione di METAMIZOLO SODICO ACTAVIS è necessario fare domande specifiche al paziente. Nei casi a particolare rischio di reazioni anafilattoidi, METAMIZOLO SODICO ACTAVIS deve essere utilizzato solo dopo aver attentamente valutato i possibili rischi contro i benefici attesi. Se METAMIZOLO SODICO ACTAVIS deve essere somministrato in queste circostanze, sono necessari un attento controllo medico e la disponibilità di immediato trattamento di emergenza.

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso se compare qualsiasi segno o sintomo d'anafilassi (orticaria, angioedema, rash, dispnea, pallore o iperemia generalizzata, malessere generale, ipotensione, shock, edema della laringe) o di agranulocitosi (brusca insorgenza di grave neutropenia associata a febbre, astenia marcata, ulcerazioni di bocca, faringe e/o perineali) o di trombocitopenia (tendenza all'emorragia con o senza petecchie).

Reazioni ipotensive isolate
La somministrazione di metamizolo può causare isolati casi di reazioni ipotensive (vedere sezione 4.8). Queste reazioni sono possibilmente dose-dipendenti e più probabili con la somministrazione parenterale. Inoltre il rischio di gravi reazioni ipotensive di questo tipo è aumentato:
- nei pazienti con ipotensione preesistente, con disidratazione o ridotto volume, con instabilità circolatoria o con insufficienza circolatoria incipiente.
- nei pazienti con febbre elevata

In questi pazienti, l'utilizzo di metamizolo deve essere valutato attentamente e, se viene somministrato, è necessario un attento controllo medico. Possono essere necessarie misure preventive (stabilizzazione della circolazione) per ridurre il rischio di una reazione ipotensiva. Per i pazienti con ipotensione o instabilità circolatoria vedere anche sezione 4.3.

Nei pazienti in cui una riduzione della pressione deve essere evitata, quali ad esempio i pazienti con grave insufficienza coronarica o una rilevante stenosi dei vasi che irrorano il cervello, il metamizolo deve essere utilizzato solo sotto stretto monitoraggio emodinamico.

Si raccomanda di evitare la somministrazione di dosi elevate di metamizolo nei pazienti con insufficienza renale o epatica, poiché la velocità di eliminazione del farmaco in tali pazienti è ridotta.

Evitare l'impiego della specialità in disturbi banali. Inoltre i pirazolonici devono essere utilizzati solo per il periodo di tempo necessario a controllare la sintomatologia dolorosa o febbrile; l'uso di analgesici a dosi elevate o per periodi prolungati deve essere valutato dal medico.

L'uso di *METAMIZOLO SODICO ACTAVIS*, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.
La somministrazione di METAMIZOLO SODICO ACTAVIS dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Metamizolo può causare una riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporina; pertanto si renderà necessario

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

provvedere a regolari controlli della concentrazione di ciclosporina in caso di trattamento concomitante con metamizolo.
Come con altri analgesici, durante il trattamento con METAMIZOLO SODICO ACTAVIS si raccomanda di evitare l'assunzione di alcool, poiché non si può escludere interazione fra le sostanze.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Metamizolo attraversa la placenta. Non vi sono stati dati circa un effetto tossico al feto: metamizolo non ha dimostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio ed è stata osservata fetotossicità solo a dosi elevate che erano tossiche per la madre. Non vi sono comunque dati sufficienti sull'uso di metamizolo durante la gravidanza. METAMIZOLO SODICO ACTAVIS non deve essere utilizzato negli ultimi tre mesi di gravidanza. L'inibizione della sintesi di prostaglandine, può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.
Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.
Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organo genetico.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre

il feto a:
- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento
I metaboliti del metamizolo sono escreti nel latte materno. L'allattamento deve essere evitato durante e per 48 ore dopo la somministrazione di METAMIZOLO SODICO ACTAVIS.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati segnalati effetti dannosi sulla capacità di concentrazione e di reazione alle dosi consigliate. Tuttavia si deve prendere in considerazione, almeno per le dosi più elevate, che le capacità di concentrazione e di reazione possono essere alterate costituendo così un rischio nelle situazioni in cui queste capacità sono particolarmente importanti (per es. guida di autoveicoli o uso di macchinari), specialmente se è stato consumato alcool.

4.8 Effetti indesiderati
- *Reazioni anafilattiche / anafilattoidi*

In casi rari, metamizolo può causare reazioni anafilattiche/anafilattoidi, che in casi molto rari possono essere gravi e mettere il paziente in pericolo di vita. Queste reazioni possono comparire in qualunque fase del trattamento, in modo non correlato alla dose giornaliera, anche dopo un ripetuto utilizzo in passato senza complicazioni.
Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi di natura più lieve si manifestano tipicamente con sintomi alla cute e mucose (quali prurito, bruciore, arrossamento, orticaria, gonfiore), dispnea e meno frequentemente sintomi gastrointestinali. Le reazioni più lievi possono progredire a forme gravi con orticaria generalizzata, grave angioedema (compreso coinvolgimento della laringe), grave broncospasmo, aritmie cardiache, calo della pressione arteriosa (a volte preceduto da un rialzo della pressione) e shock circolatorio.
Tali reazioni possono comparire subito dopo la somministrazione di metamizolo o anche dopo ore;
tuttavia di norma si verificano entro la prima ora dalla somministrazione. Il rischio di shok anafilattico, tuttavia, sembra essere più elevato con le forme ad uso parenterale. Nei pazienti con sindrome asmatica da analgesici, queste reazioni si manifestano di norma sotto forma di attacchi asmatici.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- *Altre reazioni cutanee ed alle mucose*

Oltre alle manifestazioni cutanee ed alle mucose delle reazioni anafilattiche/anafilattoidi sopra menzionate, si possono verificare occasionalmente eruzioni fisse da farmaco, raramente rash ed in casi isolati anche sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di Lyell, che possono mettere in pericolo la vita del paziente. In caso di insorgenza di tali lesioni cutanee bisogna interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e consultare il medico.

- *Reazioni ematologiche*

Raramente si può sviluppare leucopenia ed, in casi molto rari, agranulocitosi o trombocitopenia. Tali reazioni sono considerate di natura immunologica. Si possono verificare anche dopo un ripetuto utilizzo in passato senza complicazioni. L'agranulocitosi può mettere il paziente in pericolo di vita e può essere letale.
I segni tipici dell'agranulocitosi comprendono lesioni infiammatorie alle mucose (ad es. orofaringee, anorettali, genitali), mal di gola, febbre (anche febbre persistente o ricorrente). Tuttavia nei pazienti che ricevono terapia antibiotica i segni tipici dell'agranulocitosi possono essere minimi. Risulta notevolmente aumentata la velocità di eritrosedimentazione, mentre il gonfiore linfonodale è generalmente lieve o assente.

I segni tipici della trombocitopenia comprendono un'aumentata tendenza al sanguinamento e petecchie alla cute ed alle mucose.

- *Reazioni ipotensive isolate*

Occasionalmente, dopo la somministrazione si possono verificare reazioni ipotensive isolate transitorie (probabilmente farmacologicamente mediate e non accompagnate da altri segni di reazioni anafilattiche / anafilattoidi); in casi rari tale reazione si manifesta come un calo acuto della pressione arteriosa.

- *Altre reazioni*

Si può verificare in casi molto rari, e in modo particolare nei pazienti con anamnesi di patologie renali o, in caso di sovradosaggio, un peggioramento acuto della funzionalità renale (insufficienza renale acuta), in alcuni casi con oliguria, anuria o proteinuria. In casi isolati è stata riportata nefrite interstiziale acuta.
A volte è stata osservata una colorazione rossa delle urine, che può essere dovuta ad un metabolita presente in basse concentrazioni (acido rubazonico); la colorazione scompare al termine del trattamento.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi del sovradosaggio

In seguito a sovradosaggio acuto sono stati riportati nausea, vomito, dolore addominale, compromissione della funzionalità renale/ insufficienza renale acuta (per es. dovuta a nefrite interstiziale) e più raramente sintomi a carico del sistema nervoso centrale (capogiri, sonnolenza, coma, convulsioni), calo della pressione arteriosa (a volte con progressione fino allo shock) e anche aritmie cardiache (tachicardia). Dopo somministrazione di dosi molto elevate, l'escrezione di un metabolita innocuo (acido rubazonico) può causare colorazione rossa delle urine.

Trattamento del sovradosaggio

Non è conosciuto alcun antidoto specifico per il metamizolo. Se l'assunzione è avvenuta da poco si possono tentare strategie per limitare l'ulteriore assorbimento sistemico del farmaco quali detossificazione primaria (lavanda gastrica) o mezzi che riducono l'assorbimento (carbone attivo).
Il metabolita principale (4N-metilamino-antipirina) può essere eliminato tramite emodialisi, emofiltrazione, emoperfusione o filtrazione plasmatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: analgesici e antipiretici, pirazoloni; codice ATC: N02BB02.

La noramidopirina metansolfato (metamizolo/dipirone) sodico possiede elevata attività analgesica, antipiretica ed antispastica.
L'attività analgesica si esplica sia a livello centrale che periferico.
Dopo somministrazione e.v. l'effetto si manifesta in 5-15 minuti, mentre dopo quella i.m. si manifesta in 15-30 minuti; la durata dell'effetto è in genere di 6 ore.
L'attività antipiretica è tanto più marcata quanto più elevata è la febbre; la temperatura normale non è influenzata.
Diversi modelli sperimentali evidenziano l'attività antiflogistica, mentre altri studi, sia "in vivo" che "in vitro" sulla muscolatura liscia intestinale, bronchiale ed uterina, evidenziano quella spasmolitica.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Nell'uomo dopo somministrazione orale di 480 mg di metamizolo il picco ematico è raggiunto in 1,5 ore (13,4 ± 0,8 mcg/ml); l'emivita plasmatica è di 6,9 ± 0,9 ore.
Per via urinaria il metamizolo è eliminato nelle prime 24 ore per il 71 ± 6% della dose somministrata e nelle 24 ore successive per il 18 ± 7% (prove effettuate con prodotto marcato).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
La DL50 (mg/kg) del metamizolo è nel ratto di 4.351 (os), di 2.389 (e.v.) e di 2.081 (s.c.) e nel topo di 4.161 (os), di 2.389 (e.v.) e di 2.338 (s.c.).
Le somministrazioni e.v. e s.c. di 150 mg/kg/die, protratte per 4 settimane, non inducono alcun effetto tossico nel ratto e nel cane; le stesse specie animali tollerano bene la somministrazione orale di 100 e 300 mg/kg/die protratta per 6 mesi.
I risultati degli studi di teratogenesi, condotti con 100, 400 ed 800 mg/kg/die nel ratto e con 25, 100 e 400 mg/kg/die nel coniglio, non evidenziano effetti teratogeni.

I test di mutagenesi sono negativi a tutte le concentrazioni considerate.
I risultati di prove specifiche condotte nel ratto, somministrando per 18 mesi nella dieta 1.000 e 3.000 ppm di metamizolo associato a 1.000 ppm di $NaNO_2$, dimostrano che il metamizolo non ha alcuna potenziale carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
aroma agrumi
acqua depurata.

6.2 Incompatibilità
In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità
2 anni sia a confezionamento integro che dopo prima apertura del flacone, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone in vetro giallo ambrato tipo III, con contagocce in polietilene ad alta densità e capsula a prova di bambino in polipropilene. Confezione da 20 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Il flacone ha la "Chiusura a prova di bambino". Per aprire premere sul tappo e contemporaneamente svitarlo, ruotandolo in senso antiorario. Chiudere dopo l'uso. Il flacone è chiuso se svitando il tappo senza premere si sente uno scatto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Actavis Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
METAMIZOLO SODICO ACTAVIS 500 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone da 20 ml
AIC n. 038280018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
10/04/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Luglio 2009

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).