

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOVALGINA 1g/2 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 2 ml contiene noramidopirina metansolfonato sodico (metamizolo) 1 g

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi o febbrili gravi o resistenti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La Novalgina per via parenterale (intramuscolare od endovenosa) deve essere utilizzata solo quando non è possibile l'impiego delle forme orali e rettali.

Le posologie consigliate sono le seguenti:

adulti e ragazzi di 15 anni ed oltre:	1 fiala (2 ml) fino a 3 volte al giorno;
bambini dai 5 ai 14 anni:	0,4-1 ml fino a 3 volte al giorno;
bambini da 1 a 4 anni:	0,2-0,4 ml fino a 3 volte al giorno;
lattanti da 4 a 12 mesi:	0,1-0,2 ml fino a 3 volte al giorno, <b>solo per somministrazione intramuscolare.</b>

L'iniezione deve essere praticata **lentamente** (non più di 1 ml/min.) con paziente in posizione sdraiata e con controllo cuore-circolo.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

La soluzione dovrebbe essere iniettata a temperatura corporea.

La Novalgina non deve essere somministrata con altri farmaci nella stessa siringa.

Nella scelta della via di somministrazione si deve considerare che la via parenterale è associata ad un maggiore rischio di reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale si raccomanda di non somministrare dosi elevate di metamizolo poiché in questi pazienti il tasso di eliminazione è ridotto. Per trattamenti brevi non è necessaria la riduzione del dosaggio. Non vi sono dati circa l'uso a lungo termine nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

Nei pazienti anziani e nei pazienti in condizioni generali compromesse si deve considerare la possibilità di una compromissione della funzione epatica e renale.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Novalgina non deve essere utilizzata nei pazienti con:

- Ipersensibilità ad altri pirazoloni (ad es. fenazone, propifenazone), 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 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.

Nei lattanti di età compresa tra 3 e 11 mesi Novalgina non deve essere somministrata per via endovenosa.

Novalgina non deve essere somministrata per via parenterale nei pazienti con ipotensione o instabilità circolatoria.

Si raccomanda di non usare Novalgina nei primi tre mesi di gravidanza e se usata nei tre mesi successivi ciò deve essere fatto solo dopo aver accuratamente valutato il rapporto rischio-beneficio. Novalgina non deve essere utilizzata negli ultimi tre mesi di gravidanza (vedere anche paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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, ulcerazione del cavo orale. In caso di neutropenia (neutrofili/mm<sup>3</sup> < 1500) il trattamento va sospeso immediatamente ed una valutazione dell'emocromo va effettuata con urgenza e monitorata fino al ritorno a valori normali.

##### Pancitopenia

In caso di pancitopenia, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e si deve monitorare l'emocromo completo fino a quando non si normalizza.

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se manifestano segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche (ad esempio malessere generale, infezioni, febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre sono in trattamento con il metamizolo.

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

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 paragrafo 4.3) i pazienti con:

- asma da analgesici o intolleranza agli analgesici di tipo orticaria-angioedema (vedere paragrafo 4.3),
- asma bronchiale, particolarmente se con concomitante rinosinusite poliposa,
- orticaria cronica,
- intolleranza all'alcool, ovvero i pazienti che reagiscono 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 Novalgina è necessario fare domande specifiche al paziente. Nei casi a particolare rischio di reazioni anafilattoidi, Novalgina deve essere utilizzata solo dopo aver attentamente valutato i possibili rischi contro i benefici attesi. Se Novalgina deve essere somministrata 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).

##### Gravi reazioni cutanee

Con l'uso di metamizolo sono state riportate Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), reazioni cutanee che possono mettere il paziente in pericolo di vita. Se si sviluppano i sintomi o i segni di SJS o TEN (come eruzione cutanea progressiva, spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con metamizolo deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ricominciato. I pazienti devono essere informati sulla tipologia dei segni e dei sintomi e l'eventualità di una reazione cutanea deve essere attentamente monitorata, in particolare nelle prime settimane di trattamento.

##### Reazioni ipotensive isolate

La somministrazione di metamizolo può causare isolati casi di reazioni ipotensive (vedere 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:

- se la somministrazione endovenosa non viene effettuata lentamente
- 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 paragrafo 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.

La somministrazione per via parenterale di medicinali contenenti metamizolo può determinare l'insorgenza di incidenti mortali connessi all'ipersensibilità dei pazienti. Per questo motivo l'impiego di detti prodotti per tale via di somministrazione deve essere riservato ai casi nei quali il medico lo ritenga strettamente indispensabile. Il medico stesso, con una anamnesi quanto più accurata possibile, dovrà preventivamente escludere eventuali condizioni di ipersensibilità dei pazienti che rappresenterebbero, ovviamente, una controindicazione assoluta nei confronti dei trattamenti di cui sopra.

L'uso di Novalgina, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di Novalgina dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'iniezione endovenosa deve essere effettuata molto lentamente (non oltre 1 ml al minuto) per assicurarsi che l'iniezione possa essere interrotta ai primi segni di reazioni anafilattiche/anafilattoidi (vedere paragrafo 4.8) e per minimizzare il rischio di reazioni ipertensive isolate.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Novalgina soluzione iniettabile contiene 2,84 mmol (65,45 mg) di sodio in 2 ml (1 fiala). Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Metamizolo può causare una riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporina; pertanto si renderà necessario provvedere a regolari controlli della concentrazione di ciclosporina in caso di trattamento concomitante con metamizolo.

Come con altri analgesici, durante il trattamento con Novalgina si raccomanda di evitare l'assunzione di alcool, poiché non si può escludere interazione fra le sostanze.

L'aggiunta di metamizolo al metotressato può aumentare l'ematotossicità del metotressato, in particolare nei pazienti anziani. Pertanto questa associazione deve essere evitata.

Metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurre l'effetto sull'aggregazione piastrinica. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico per la cardioprotezione.

Metamizolo può causare una riduzione della concentrazione di bupropione nel sangue. Pertanto si consiglia cautela quando metamizolo e bupropione sono somministrati in concomitanza.

Nei pazienti in trattamento con metamizolo, è stata segnalata interferenza con i test di laboratorio che usano il metodo Trinder o simile al Trinder (per esempio test per misurare i livelli sierici di creatinina, trigliceridi, colesterolo HDL e acido urico).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### ***Gravidanza***

Metamizolo attraversa la placenta. Non vi sono 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.

Novalgina non deve essere utilizzata 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%. È 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 organogenetico.

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 Novalgina.

#### **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. In ogni caso 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**

- Patologie cardiache  
Sindrome di Kounis

- Disturbi del sistema immunitario

Il rischio di shock anafilattico sembra essere più elevato con le forme ad uso parenterale.

Le reazioni possono verificarsi durante l'iniezione di metamizolo o dopo ore; di solito comunque si verificano entro la prima ora dalla somministrazione.

Metamizolo può causare shock anafilattico, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, che possono essere gravi e mettere il paziente in pericolo di vita e rivelarsi talvolta fatali. 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 broncospasma, aritmie cardiache, calo della pressione arteriosa (a volte preceduto da un rialzo della pressione) e shock circolatorio.

In soggetti già predisposti possono verificarsi attacchi d'asma.

Le reazioni possono verificarsi durante l'iniezione di metamizolo o dopo ore; di solito comunque si verificano entro la prima ora dalla somministrazione.

Nei pazienti con sindrome asmatica da analgesici, le reazioni di intolleranza si manifestano di norma sotto forma di attacchi asmatici.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Anemia aplastica, agranulocitosi e pancitopenia, incluso l'esito fatale, leucopenia e trombocitopenia. Tali reazioni sono considerate di natura immunologica. Si possono verificare anche dopo un ripetuto utilizzo in passato senza complicazioni.

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.

- **Patologie vascolari**

Reazioni ipotensive isolate

Occasionalmente, durante o 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. L'iniezione rapida per via endovenosa può aumentare il rischio di queste reazioni ipotensive.

- **Patologie renali e urinarie**

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.

- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Al sito d'iniezione si possono verificare dolore e reazioni locali con comparsa, a volte, di flebite.

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.

- **Patologie gastrointestinali**

Sono stati segnalati casi di sanguinamento gastrointestinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **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 riducano l'assorbimento (carbone attivo). Il metabolita principale (4N-metilaminoantipirina) può essere eliminato tramite emodialisi, emofiltrazione, emoperfusione o filtrazione plasmatica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: analgesici e antipiretici, pirazoloni; codice ATC: N02BB02.**

La noramidopirina metansolfonato (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.

#### **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  $71 \pm 6\%$  della dose somministrata e nelle 24 ore successive per il  $18 \pm 7\%$  (prove effettuate con prodotto marcato).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> (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 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<sub>2</sub>, dimostrano che il metamizolo non ha alcuna potenziale carcinogenicità.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione per uso parenterale non deve essere somministrata con altri farmaci nella stessa siringa.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro neutro, colorato; 5 fiale da 2 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Fiale ad apertura predeterminata.

Per l'apertura tenere la fiala verticalmente curando che il punto colorato sia in posizione visibile; afferrare quindi la parte superiore della fiala stessa e spingere.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

NOVALGINA 1 g/2 ml soluzione iniettabile 5 fiale 2 ml: A.I.C. n. 008679021

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 1954

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Determinazione AIFA del

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOVALGINA 500 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Novalgina 500 mg/ml gocce orali, soluzione*

1 ml di soluzione contiene noramidopirina metansolfonato sodico (metamizolo) 500 mg

*Eccipienti con effetti noti:* sodio fosfato e sodio fosfato monosodico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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

*Novalgina gocce orali.*

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.

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale si raccomanda di non somministrare dosi elevate di metamizolo poiché in questi pazienti il tasso di eliminazione è ridotto. Per trattamenti brevi non è necessaria la riduzione del dosaggio. Non vi sono dati circa l'uso a lungo termine nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

Nei pazienti anziani e nei pazienti in condizioni generali compromesse si deve considerare la possibilità di una compromissione della funzione epatica e renale.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Novalgina non deve essere utilizzata nei pazienti con:

- 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.

Nei lattanti di età compresa tra 3 e 11 mesi Novalgina non deve essere somministrata per via endovenosa.

Novalgina non deve essere somministrata per via parenterale nei pazienti con ipotensione o instabilità circolatoria.

Si raccomanda di non usare Novalgina nei primi tre mesi di gravidanza e, se usata nei tre mesi successivi, ciò deve essere fatto solo dopo aver accuratamente valutato il rapporto rischio-beneficio. Novalgina non deve essere utilizzata negli ultimi tre mesi di gravidanza (vedere anche paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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/mm<sup>3</sup> <1500) il trattamento va sospeso immediatamente ed una valutazione dell'emocromo va effettuata con urgenza e monitorata fino al ritorno a valori normali.

#### **Pancitopenia**

**In caso di pancitopenia**, il trattamento deve **essere immediatamente interrotto e si deve monitorare l'emocromo completo fino a quando non si normalizza**.

**Tutti i pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se manifestano segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche (ad esempio malessere generale, infezioni, febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre sono in trattamento con il metamizolo.**

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

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.

Per i bambini di età inferiore ai 5 anni è raccomandata la somministrazione sotto controllo medico.

#### *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 paragrafo 4.3) i pazienti con:

- asma da analgesici o intolleranza agli analgesici di tipo orticaria-angioedema (vedere paragrafo.4.3),
- asma bronchiale, particolarmente se con concomitante rinosinusite poliposa,
- orticaria cronica,
- intolleranza all'alcool, ovvero i pazienti che reagiscono 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 Novalgina è necessario fare domande specifiche al paziente. Nei casi a particolare rischio di reazioni anafilattoidi, Novalgina deve essere utilizzata solo dopo aver attentamente valutato i possibili rischi contro i benefici attesi. Se Novalgina deve essere somministrata 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).

#### *Gravi reazioni cutanee*

Con l'uso di metamizolo sono state riportate Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), reazioni cutanee che possono mettere il paziente in pericolo di vita. Se si sviluppano i sintomi o i segni di SJS o TEN (come eruzione cutanea progressiva, spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con metamizolo deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ricominciato. I pazienti devono essere informati sulla tipologia dei segni e dei sintomi e l'eventualità di una reazione cutanea deve essere attentamente monitorata, in particolare nelle prime settimane di trattamento.

#### *Reazioni ipotensive isolate*

La somministrazione di metamizolo può causare isolati casi di reazioni ipotensive (vedere paragrafo 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:

- se la somministrazione endovenosa non viene effettuata lentamente,
- 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 paragrafo 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.

L'iniezione endovenosa deve essere effettuata molto lentamente (non oltre 1 ml al minuto) per assicurarsi che l'iniezione possa essere interrotta ai primi segni di reazioni anafilattiche/ anafilattoidi (vedere paragrafo 4.8) e per minimizzare il rischio di reazioni ipertensive isolate.

Evitare l'impiego della specialità in disturbi banali. Inoltre i pirazolonicici 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 Novalgina, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di Novalgina dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Novalgina gocce orali contiene 1,48 mmol (34 mg) di sodio in 1 ml (20 gocce). Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Metamizolo può causare una riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporina; pertanto si renderà necessario provvedere a regolari controlli della concentrazione di ciclosporina in caso di trattamento concomitante con metamizolo.

Come con altri analgesici durante il trattamento con Novalgina si raccomanda di evitare l'assunzione di alcool, poiché non si può escludere interazione fra le sostanze.

L'aggiunta di metamizolo al metotressato può aumentare l'ematotossicità del metotressato, in particolare nei pazienti anziani. Pertanto questa associazione deve essere evitata.

Metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurre l'effetto sull'aggregazione piastrinica. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico per la cardioprotezione.

Metamizolo può causare una riduzione della concentrazione di bupropione nel sangue. Pertanto si consiglia cautela quando metamizolo e bupropione sono somministrati in concomitanza.

Nei pazienti in trattamento con metamizolo, è stata segnalata interferenza con i test di laboratorio che usano il metodo Trinder o simile al Trinder (per esempio test per misurare i livelli sierici di creatinina, trigliceridi, colesterolo HDL e acido urico).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### ***Gravidanza***

Metamizolo attraversa la placenta. Non vi sono 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.

Novalgina non deve essere utilizzata 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%. È 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 organogenetico.

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 Novalgina.

#### 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

- Patologie cardiache

Sindrome di Kounis

- Disturbi del sistema immunitario

Metamizolo può causare shock anafilattico, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, che possono essere gravi e mettere il paziente in pericolo di vita e rivelarsi talvolta fatali. 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 shock anafilattico, tuttavia, sembra essere più elevato con le forme ad uso parenterale.

Nei pazienti con sindrome asmatica da analgesici, le reazioni di intolleranza si manifestano di norma sotto forma di attacchi asmatici.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Anemia aplastica, agranulocitosi e pancitopenia, incluso l'esito fatale, leucopenia e trombocitopenia. Tali reazioni sono considerate di natura immunologica. Si possono verificare anche dopo un ripetuto utilizzo in passato senza complicazioni.

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.

- Patologie vascolari

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.

- Patologie renali e urinarie

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.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Al sito d'iniezione si possono verificare dolore e reazioni locali, con comparsa, a volte, di flebite.

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.

- Patologie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di sanguinamento gastrointestinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 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-metilaminoantipirina) può essere eliminato tramite emodialisi, emofiltrazione, emoperfusione o filtrazione plasmatica.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: analgesici e antipiretici, pirazoloni; codice ATC: N02BB02.**

La noramidopirina metansolfonato (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.

#### 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 DL<sub>50</sub> (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 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<sub>2</sub>, dimostrano che il metamizolo non ha alcuna potenziale carcinogenicità.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Aroma agrumi, **sodio fosfato, sodio fosfato monosodico** ed acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro tipo III colorato, con contagocce e tappo a vite in polietilene ad alta densità; flacone 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.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 008679033

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 1954

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**