FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metamizol Normon 0,4 g/ ml solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 5 ml contiene:
Metamizol magnésico 2 g

1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 400 mg de metamizol magnésico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente y ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor agudo moderado o intenso post-operatorio o post-traumático, de tipo cólico o de origen tumoral. Fiebre alta que no responda a otras medidas terapéuticas incluidos antipiréticos de primera elección.

La administración parenteral solamente está indicada para dolor agudo intenso si la administración enteral no se considera apropiada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona al tratamiento con Metamizol Normon. Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

En niños y adolescentes hasta de 14 años de edad, se pueden administrar de 8 a 16 mg de metamizol por kg de peso corporal en una dosis única. En caso de fiebre, una dosis de 10 mg de metamizol por kilogramo de peso corporal es, en general, suficiente en niños. En los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores (>53 kg) se pueden administrar hasta 1000 mg en una dosis única.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dependiendo de la dosis máxima diaria, se puede administrar una dosis única hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas.

El efecto del medicamento suele aparecer a los 30 minutos después de la administración parenteral.

La inyección intravenosa debe administrarse muy lentamente para reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipotensión.

La siguiente tabla muestra las dosis únicas recomendadas y las dosis máximas diarias según el peso o la edad:

Peso corporal		Dosis única		Dosis máxima diaria	
kg	edad	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 meses	0,1-0,3	40-120	0,4-1,2	160-480
9-15	1-3 años	0,2-0,6	80-240	0,8-2,4	320-960
16-23	4-6 años	0,3-0,9	120-360	1,2-3,6	480-1.440
24-30	7-9 años	0,5-1,2	200-480	2,0-4,8	800-1.920
31-45	10-12 años	0,6-1,8	240-720	2,4-7,2	960-2.880
46-53	13-14 años	0,9-2,1	360-840	3,6-8,4	1.440-3.360
>53	≥ 15 años	1,0-2,5*	400-1.000*	4,0-10,0*	1.600-4.000*

* La dosis única se puede aumentar a 6,2 ml (correspondiente a 2.480 mg de metamizol) y la dosis diaria a 12,5 ml (correspondiente a 5.000 mg de metamizol) cuando sea necesario.

En la indicación de dolor oncológico, en pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores (> 53 kg), se puede administrar media ampolla en una dosis única por vía oral hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas, correspondiente a una dosis máxima diaria de 4.000 mg. El uso por vía oral de la ampolla para el tratamiento del dolor oncológico no debe superar los 7 días.

En caso de administración parenteral debe disponerse de un equipo adecuado para el tratamiento de casos raros de shock.

La causa más frecuente de un descenso crítico de la presión arterial y del shock es la excesiva velocidad de inyección. La inyección intravenosa debe administrarse muy lentamente para reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipotensión. Debe controlarse la tensión arterial, el ritmo cardiaco y la respiración. En base a la presunción de que el descenso de la presión arterial de tipo no alérgico es dependiente de la dosis, debe considerarse con especial precaución la administración parenteral de dosis únicas superiores a 1 g de metamizol.

Este medicamento es para su uso a corto plazo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada, pacientes debilitados y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis se debe reducir en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con aclaramiento de creatinina disminuido, ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol se puede retrasar.

Insuficiencia hepática y renal
Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración repetida de dosis elevadas repetidas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados con metamizol en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

Forma de administración
Para administración intravenosa (inyección intravenosa o perfusión), intramuscular y oral.
Este medicamento sólo debe inyectarse por vía intramuscular profunda o intravenosa. El uso intraarterial accidental puede provocar necrosis del área vascular distal. La solución debe calentarse a la temperatura corporal antes de la inyección.

La solución inyectable y para perfusión se puede mezclar y/o diluir con solución de glucosa 50 mg/ml (5%), solución salina 9 mg/ml (0,9%), o solución Ringer-lactato. Sin embargo, dado que estas mezclas tienen una estabilidad limitada, la solución diluida se debe administrar inmediatamente.

4.3. Contraindicaciones

Metamizol no se debe utilizar en:
- pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis inducida por metamizol, otras pirazolonas o pirazolidinas.
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. durante o después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones de hipersensibilidad o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen metamizol, otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria).
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.
- inyección intraarterial (ver sección 4.4 y 4.2).
- pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser advertidos especialmente de que metamizol es un medicamento de prescripción.

Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia).

Agranulocitosis

El tratamiento con metamizol puede causar agranulocitosis, que puede ser mortal (ver

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sección 4.8). Puede ocurrir aún después de haber usado metamizol con anterioridad sin complicaciones.

La agranulocitosis inducida por metamizol es una reacción adversa idiosincrática. No depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de haber interrumpido el tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y busquen atención médica inmediata en caso de presentar cualquier síntoma sugestivo de agranulocitosis (p.ej., fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta o en la zona genital o anal).

Si se toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De manera similar, los síntomas pueden quedar enmascarados en pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico.

Si los signos y síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un recuento sanguíneo completo de inmediato (incluyendo la fórmula leucocitaria), y se debe suspender el tratamiento mientras se espera a los resultados. Si se confirma la agranulocitosis, el tratamiento no se debe reiniciar (ver sección 4.3).

Cuando aparezcan signos o síntomas clínicos de agranulocitosis o disminución de hematíes, leucocitos o plaquetas en las pruebas de laboratorio, se debe interrumpir inmediatamente la administración de metamizol y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad (ver sección 4.8). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Todos los pacientes deben ser informados de que deben interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico si durante el tratamiento con metamizol aparecen signos y síntomas indicativos de discrasia sanguínea (por ej. malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general).

Los pacientes que muestran reacciones inmunológicas a metamizol como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides y shock anafiláctico

Metamizol puede producir reacciones anafilácticas y shock anafiláctico que pueden poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8). En la elección de la forma de administración se debe considerar que la administración parenteral de metamizol está asociada a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves con metamizol es más elevado en pacientes con:
- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (ver sección 4.3),
- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
- urticaria crónica,
- intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (p. ej. benzoatos),
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Por consiguiente, se requiere una precaución especial al utilizar metamizol en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de metamizol se debe preguntar al paciente si presenta alguna de las características mencionadas anteriormente o en el apartado de contraindicaciones. En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilactoides
que no presenten alguna situación que contraindique el uso de metamizol, se deberá valorar si es pertinente el tratamiento. En caso de que se administre, el paciente debe ser controlado estrechamente por el médico y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a metamizol, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones de hipotensión severa
Metamizol puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

- una inyección intravenosa demasiado rápida (ver sección 4.2).
- pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con infarto agudo de miocardio o politraumatismo).
- pacientes con fiebre alta.

Por ello, en estos pacientes, el diagnóstico debe establecerse con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de hipotensión. El uso de metamizol requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado reacciones cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofília y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o graves, con el tratamiento con metamizol.
Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.
Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento con metamizol debe retirarse inmediatamente y no debe reiniciarse en ningún momento (ver sección 4.3).

Hemorragia gastrointestinal
Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con metamizol. Muchos de estos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos (p.ej. AINE) asociados con la hemorragia gastrointestinal o habían sufrido una sobredosis de metamizol.

Lesión hepática inducida por fármacos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con metamizol, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen el aumento de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, con frecuencia en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (p. ej., erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañado de características de hepatitis autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se notificó progresión a insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado.

El mecanismo del daño hepático inducido por metamizol no está lo suficientemente esclarecido, pero los datos apuntan a un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento con metamizol y evaluar la función hepática.

No se debe reintroducir metamizol en pacientes con un episodio de daño hepático durante el tratamiento con metamizol para el que no se haya determinado otra causa del daño hepático.

Riesgo asociado con una incorrecta vía de administración
Se debe prestar atención a una adecuada técnica de inyección. El uso intraarterial accidental puede causar necrosis y una amputación potencial en el área vascular distal.

Riesgo en poblaciones específicas
En pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, metamizol sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metotrexato y otros antineoplásicos
La administración concomitante de metamizol con metotrexato u otros antineoplásicos puede aumentar la toxicidad sanguínea de los antineoplásicos, particularmente en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, se debe evitar esta combinación.

Clorpromazina
El uso concomitante de metamizol y clorpromazina puede provocar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico
Metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, metamizol se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

Inducción farmacocinética de enzimas metabolizantes
Metamizol puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4.

La administración conjunta de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alguno de estos fármacos de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

Alcohol
Metamizol junto con alcohol puede potenciar los efectos tanto de éste, como del fármaco.

Interacciones adicionales con pirazolonas
Las pirazolonas también pueden interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamterene. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por metamizol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos disponibles relativos al uso de metamizol en mujeres embarazadas son limitados.

Según los datos publicados de mujeres embarazadas expuestas a metamizol durante el primer trimestre (n = 568), no se han encontrado pruebas de efectos teratógenos ni embriotóxicos. En determinados casos, las dosis únicas de metamizol durante el primer y segundo trimestre podrían ser aceptables cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de metamizol durante el primer y segundo trimestre. El uso de metamizol durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del ductus arteriosus) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3). En caso de uso accidental de metamizol durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

Metamizol atraviesa la barrera placentaria.

En animales, metamizol provocó toxicidad para la reproducción, pero no efectos teratógenos (ver sección 5.3).

Lactancia
Los productos de degradación de metamizol se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de una única administración de metamizol, se aconseja recoger y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

Fertilidad
No se han realizado ensayos clínicos con metamizol sobre el efecto en la fertilidad humana.
Los estudios realizados con metamizol en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. A la dosis recomendada, no son de esperar efectos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Sin embargo, por precaución los pacientes deben saber que por lo menos en el caso de administración de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dosis más altas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100) raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

raras	leucopenia
muy raras	agranulocitosis (incluyendo casos mortales), trombocitopenia
frecuencia no conocida	sepsis, anemia aplásica, pancitopenia, (incluyendo casos mortales)

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado metamizol con anterioridad sin complicaciones.

La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfoadenopatía o esplenomegalia es pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. La hemoglobina, el recuento celular sanguíneo y el recuento plaquetar pueden ser anormales.

Es necesario advertir al paciente que interrumpa inmediatamente el tratamiento con metamizol y consulte al médico si aparece algún síntoma o signo de agranulocitosis o anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

poco frecuentes	erupción medicamentosa, reacción cutánea
raras	reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma en pacientes con síndrome de asma por analgésicos, exantema maculopapuloso
muy raras	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
frecuencia no conocida	shock anafiláctico incluyendo casos mortales, hipersensibilidad, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Las reacciones más leves (p. ej., reacciones en piel y mucosas como prurito, quemazón, eritema, hinchazón así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (p. ej. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncospasmo grave, arritmias y disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). Por lo tanto, el tratamiento con metamizol debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones cutáneas graves, debe consultarse inmediatamente a un médico.

Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la inyección pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con el tratamiento con metamizol (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos

frecuencia no conocida	síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

frecuentes	hipotensión
poco frecuentes	dolor en el punto de inyección
muy raras	shock, flebitis
frecuencia no conocida	reacción en el punto de inyección

Las reacciones de hipotensión pueden presentarse durante o después del tratamiento con metamizol y no ir acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Estas reacciones pueden derivar en un shock.

La inyección intravenosa rápida incrementa el riesgo de reacciones de hipotensión. Después de una inyección demasiado rápida, puede producirse una disminución crítica dosis-dependiente en la presión arterial sin otros signos de intolerancia a medicamentos.

Trastornos gastrointestinales

frecuencia no conocida	hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios

muy raras	fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial
frecuencia no conocida	cromaturia

La eliminación del ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, puede causar una coloración rojiza de la orina, la cual desaparece después de la suspensión del tratamiento.

Trastornos hepatobiliares

frecuencia no conocida	lesión hepática inducida por fármacos, incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Síntomas:
Después de una sobredosificación aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej.. manifestada como una nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.

Después de administrar dosis muy altas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento*:*
No se conoce ningún antídoto específico para metamizol. Si se ha administrado metamizol recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a reducir la absorción (p. ej. carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves, pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock)
Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente y se debe dejar la cánula en la vena o instaurar otro acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habituales como poner el paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, pueden ser necesarias las siguientes medidas farmacológicas de urgencia:

- administración inmediata de epinefrina (adrenalina) i.v.
Diluir 1 ml de solución de adrenalina al 1:1000 en 10 ml ó bien utilizar solución de adrenalina al 1:10000. Tomar 1 ml (= 0,1 mg de adrenalina) de cualquiera de las soluciones anteriores e inyectar lentamente controlando el pulso y la tensión arterial (atención a las alteraciones del ritmo cardíaco). La administración de adrenalina puede repetirse.
- a continuación, administrar fluido i.v. por ejemplo, expansores del plasma (coloides) o solución Ringer-Lactato.
- adicionalmente glucocorticoides i.v., por ejemplo, 250-1000 mg de metilprednisolona. La administración de glucocorticoides puede repetirse.

Estas recomendaciones de dosis por lo que respecta a las medidas farmacológicas de urgencia se refieren a adultos de peso normal; en niños es necesario ajustar la dosis según el peso. En función de la sintomatología clínica pueden ser necesarias otras medidas terapéuticas: por ejemplo, respiración artificial, antihistamínicos. En caso de parada circulatoria, se procederá a reanimación según las recomendaciones habituales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Pirazolonas. Código ATC: N02BB

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metamizol, principio activo de Metamizol Normon 0,4 g/ml solución inyectable y para perfusión EFG, es una pirazolona analgésica, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente. Los datos sugieren que metamizol y su principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la metil-amino-antipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida. Metamizol administrado por vía oral se absorbe casi de forma completa. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de metamizol.

Distribución

4-MAA se une a las proteínas plasmáticas en un 58%. El resto de metabolitos de metamizol se unen en la siguiente proporción: 4-aminoantipirina (48%), 4-formilaminoantipirina (18%) y 4-acetilaminoantipirina (14%). Metamizol puede atravesar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche de las madres lactantes.

Metabolismo o Biotransformación

El principal metabolito de metamizol, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación. Los principales metabolitos de metamizol son 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-aminoantipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El estudio de los cuatro metabolitos principales de metamizol muestra que los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio de metamizol se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación

En voluntarios sanos, después de la administración oral e i.v., se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación de metamizol radiomarcado es de unas 10 horas. Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

En voluntarios sanos de edad avanzada la vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior, y el aclaramiento fue significativamente inferior que en sujetos jóvenes.
En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se deben evitar las dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Todos los metabolitos de metamizol muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad aguda por vía oral es baja con valores de DL_{50} en ratones y ratas entre 3.127 y 4.351 mg/kg. La tolerancia gástrica fue buena y sólo aparecieron erosiones en ratas que recibieron 1000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también puede aparecer en pacientes con sobredosis. En caso de administración intravenosa, la DL_{50} fue de 2.389 mg/kg en ambas especies.

Los efectos de la administración subcutánea o intravenosa de metamizol durante 4 semanas, a dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día se han estudiado en rata y perro sin que se observe evidencia morfológica de daño orgánico.

La toxicidad crónica por vía oral se ha estudiado en rata y perro en un rango de dosis de 100-900 mg/kg/día sin daños morfológicos evidentes.

En un estudio de fertilidad por vía oral en ratas no se observaron influencias en la fertilidad de las generaciones F1 y F2.

Los resultados de los estudios de teratogenicidad no evidenciaron malformaciones.

No hay evidencia de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con soluciones intravenosas de gran volumen correctoras del pH o para nutrición parenteral (aminoácidos, lípidos).

Debido a la posibilidad de incompatibilidades no se debe inyectar o perfundir la solución inyectable y para perfusión mezclada con otros medicamentos en la misma jeringa (ver las posibles combinaciones con soluciones para perfusión en sección 4.2).

6.3. Periodo de validez

3 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metamizol Normon 0,4 g/ml solución inyectable y para perfusión se presenta en envases conteniendo 5 ampollas de vidrio tipo I color topacio conteniendo 5 ml de solución y envases clínicos con 100 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

(Ver sección 4.2)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.430

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

2 Noviembre 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios