

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalgial 500 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 500 mg de metamizol sódico que equivale a 467,3 mg de metamizol (1 ml = 20 gotas; 1 gota = 25 mg).

Excipientes con efecto conocido: Contiene 35 mg de sodio..

Para la lista completa de excipientes ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Metalgial se presenta en gotas orales en solución.

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.

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. 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. Los adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad (>53 kg) pueden tomar hasta 1.000 mg en una dosis única. Dependiendo de la dosis máxima diaria, se puede tomar una dosis única hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas.

El efecto del medicamento suele aparecer entre los 30 y 60 minutos después de la administración oral.

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

Edad (Peso corporal)	Dosis única (Dosis por toma)			Dosis máxima diaria		
	gotas	mg	ml	gotas	mg	ml
< 12 meses (< 9 kg)	1-5	25-125	--	4-20	100-500	--
1-3 años (9-15 kg)	3-10	75-250	--	12-40	300-1.000	--
4-6 años	5-15	125-375	--	20-60	500-1.500	--

(16-23 kg)						
7-9 años (24-30 kg)	--	200-500	0,4-1,0	--	800-2.000	1,6-4,0
10-12 años (31-45 kg)	--	250-750	0,5-1,5	--	1.000-3.000	2,0-6,0
13-14 años (46-53 kg)	--	375-875	0,75-1,75	--	1.500-3.500	3,0-7,0
≥ 15 años (> 53 kg)	--	500-1.000	1,0-2,0	--	2.000-4.000	4,0-8,0

Este medicamento es para uso a corto plazo. La duración del tratamiento depende del tipo y la gravedad de la enfermedad. En caso de que el tratamiento deba prolongarse más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria (ver sección 4.4 y 4.8).

Poblaciones especiales

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

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 renal y hepática

Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración 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

Las gotas orales en solución se administran por vía oral con un poco de agua.

Formato de 20 ml

En niños **menores de 7 años o hasta 23 kg de peso** se debe dosificar la solución oral con el cuentagotas que incluye el envase de 20 ml, que permite dosificar en gotas (1 gota = 25 mg metamizol sódico).

Advertencias para una correcta dosificación:

- No extraer el contenido con una jeringa.
- No utilizar una jeringa para su dosificación.

Formato de 30 ml

En niños **a partir de 7 años o de 23 kg de peso** se debe dosificar la solución oral mediante la jeringa para uso oral que incluye el envase de 30 ml, y que permite dosificar hasta 2 ml (1 ml = 500 mg metamizol sódico).

Advertencias para una correcta dosificación:

- Utilizar la jeringa contenida en este formato para su correcta dosificación.
- La jeringa para uso oral no debe usarse para dosificar en gotas.
- No utilizar el frasco para dosificar en gotas.

4.3. Contraindicaciones

Metalgial 500 mg/ml gotas orales en solución no se debe utilizar en:

- pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones de hipersensibilidad o reacciones hematológicas a medicamentos que contiene metamizol, a 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).
- 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.
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- 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 Metalgial únicamente debe ser administrado por prescripción facultativa.

Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia)

Metalgial 500 mg/ml gotas orales en solución contiene metamizol, derivado de la pirazolona y presenta riesgo de agranulocitosis, que es raro pero que puede poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8). Este riesgo no depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido metamizol con anterioridad sin haber experimentado esta reacción adversa.

Dado que metamizol está indicado únicamente para dolor agudo y episodios de fiebre alta, se recomienda que la duración del tratamiento no exceda de una semana. En caso de ser necesario prolongar el tratamiento durante más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria (ver sección 4.2 y 4.8).

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).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides y shock anafiláctico

Metalgial puede producir reacciones anafilácticas y shock anafiláctico que pueden poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8).

El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves con Metalgial es más elevado en pacientes con:

- síndrome de asma por analgésicos o con intolerancia a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema (ver sección 4.3),
- asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales,
- urticaria crónica,
- intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (por ejemplo, benzoatos),

- pacientes con 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).

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

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 experimenten reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a metamizol, también presentan un riesgo a reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas, pirazolinas 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. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

- pacientes con, por ejemplo, hipotensión preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto agudo de miocardio o politraumatismo),
- pacientes con fiebre alta.

Por ello, en estos pacientes, la indicación debe ser establecida con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (por ejemplo, estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción 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 que pueden amenazar la vida del paciente con el tratamiento con metamizol, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o NET (como erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), el tratamiento con Metalgial debe ser suspendido inmediatamente y no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas.

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

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 en poblaciones específicas

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 1,5 mmol (35 mg) de sodio por ml (20 gotas), equivalente al 1,8 % de la dosis máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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, Metalgial se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

Bupropión

Metamizol puede reducir los niveles sanguíneos de bupropión. Por consiguiente, se requiere precaución si se usan concomitantemente metamizol y bupropión.

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.

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

bupropión de forma concomitante. La respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

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 teratogénos 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 teratogénos (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 adversos 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 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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 linfadenopatía 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 Metalgial 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.

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 Metalgial 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.

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

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión.

Muy raras: shock.

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

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Después de una sobredosificación aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, 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 (por ejemplo, carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-N-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. Además de las medidas de urgencia habituales como poner el paciente acostado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos: pirazonas.
Código ATC: N02BB02.

El metamizol, principio activo de Metalgial 500 mg/ml gotas orales en solución, es una pirazona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que el metamizol y el principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central (cerebro y médula) 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

Después de la administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la metil-amino-antipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida. En el hígado, la metil-amino-antipirina se hidroliza adicionalmente por oxidación y desmetilación seguida de acetilación. El metamizol administrado por vía oral se absorbe casi de forma completa. En voluntarios sanos, después de la

administración oral e intravenosa, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación del metamizol radiomarcado es de aprox. 10 horas. Para la metil-amino-antipirina, 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 ancianos la vida media de eliminación de la metil-amino-antipirina fue significativamente superior, y el aclaramiento de la metil-amino-antipirina fue significativamente inferior al de los sujetos sanos. Estos resultados no implican un ajuste general de la dosis en los pacientes ancianos, y la dosis se debe evaluar de acuerdo con la respuesta clínica.

Los principales metabolitos del metamizol son: metil-amino-antipirina (MAA), amino-antipirina (AA), formil-amino-antipirina (FAA) y acetil-amino-antipirina (AAA).

El estudio de los cuatro metabolitos principales del metamizol muestra que los efectos antipirético, analgésico, antiinflamatorio y espasmolítico del metamizol se pueden atribuir a los metabolitos metil-amino-antipirina y amino-antipirina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad del metamizol por vía oral demuestran una toxicidad muy baja. La DL50 en ratones y ratas oscila entre 3.127 y 4.351 mg/kg. En caso de administración intravenosa, la DL50 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.

Los estudios *in vivo* e *in vitro* no indicaron potencial genotóxico. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de sodio dibásico dodecahidrato, fosfato de sodio dihidrato, aroma de frambuesa, sacarina sódica, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metalgial 500 mg/ml gotas orales en solución se presenta en dos tipos de envases diferentes:

Formato de 20 ml con obturador cuentagotas:

Frasco de vidrio de color marrón, con cuentagotas incorporado y tapón de polipropileno de color blanco y de seguridad para niños.

Formato de 30 ml con jeringa para uso oral

Frasco de vidrio de color marrón, con obturador y tapón de polipropileno de color blanco y de seguridad para niños, más jeringa oral (2 ml) con divisiones de 0,2 ml y subdivisiones de 0,1 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para extraer el tapón de seguridad del frasco, apretar sobre la superficie del mismo y a la vez desenroscar en sentido contrario a las agujas del reloj.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ERN, S.A.

Perú, 228 - 08020 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.149

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

Abril 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021