

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metamizol Normon 500 mg/ml gotas orales en solución EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución (20 gotas) contiene 500 mg de metamizol sódico monohidrato.

1 gota contiene 25 mg de metamizol sódico monohidrato.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 35 mg (1,52 mmol) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

Solución transparente de incolora a amarilla clara.

### 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 de hasta 7-9 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.

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:

| Peso corporal |            | Dosis única |         | Dosis máxima diaria |           |
|---------------|------------|-------------|---------|---------------------|-----------|
| Kg            | Edad       | gotas       | mg      | gotas               | mg        |
| < 9           | < 12 meses | 1-5         | 25-125  | 4-20                | 100-500   |
| 9-15          | 1-3 años   | 3-10        | 75-250  | 12-40               | 300-1.000 |
| 16-23         | 4-6 años   | 5-15        | 125-375 | 20-60               | 500-1.500 |
| 24-30         | 7-9 años   | 8-20        | 200-500 | 32-80               | 800-2.000 |

#### *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 en solución se administran por vía oral con un poco de agua.

Dosificar la solución oral con el obturador cuentagotas que incluye el envase, que permite dosificar en gotas (1 gota = 25 mg metamizol sódico monohidrato).

Advertencias para una correcta dosificación:

- No extraer el contenido con una jeringa.  
Existe el riesgo de dañar el obturador cuentagotas de forma permanente, e inhabilitarlo para su posterior utilización.
- No utilizar una jeringa para su dosificación en mililitros.

La duración del tratamiento depende del tipo y la gravedad de la enfermedad.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

- Pacientes que hayan experimentado previamente aganulocitosis 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 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).
- 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 Metamizol Normon únicamente debe ser administrado por prescripción facultativa.

### Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia)

#### Agranulocitosis

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

Metamizol Normon 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 Metamizol Normon 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 Metamizol Normon 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 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 graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia 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

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, Metamizol Normon 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 35 mg de sodio por ml equivalente a 1.8% de la ingesta 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, Metamizol Normon 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 interactuar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno. 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 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 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 Metamizol Normon 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.

Raros: 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 Normon 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.

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 cardíacos

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 Metamizol Normon 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: <https://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 Metamizol Normon 500 mg/ml gotas orales en solución, es una pirazona analgésica no acídica, 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

#### *Absorción*

Después de la administración oral, metamizol se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Se hidroliza en el jugo gástrico a su principal metabolito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), la cual es fácilmente absorbida. Los niveles plasmáticos máximos de 4-MAA tras la administración oral se alcanzan a las 1 o 2 horas. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de metamizol.

La eficacia clínica se basa fundamentalmente en la MAA, en cierta medida también en el metabolito 4-aminoantipirina (AA). Los valores AUC de AA suponen aproximadamente el 25% de los valores AUC de

MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) carecen, al parecer, de actividad farmacológica.

Hay que resaltar que todos los metabolitos desarrollan una farmacocinética no lineal. Se desconoce la importancia clínica de este fenómeno. En el tratamiento a corto plazo la acumulación de los metabolitos tiene una importancia mínima.

#### *Distribución*

La unión a las proteínas plasmáticas es del 58 % para MAA, el 48 % para AA, el 18 % para FAA y el 14 % para AAA.

Metamizol atraviesa la placenta. Los metabolitos de metamizol se excretan en la leche materna.

#### *Metabolismo*

El principal metabolito de metamizol, MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y desmetilación seguido de una acetilación a 4-formilaminoantipirina (FAA), 4-aminoantipirina (AA) y 4-acetilaminoantipirina (AAA).

#### *Eliminación*

Con la administración intravenosa la semivida plasmática del metamizol es de aprox. 14 minutos. Con una dosis marcada radioactivamente y administrada por vía intravenosa se recupera cerca del 96 % en la orina y cerca del 6 % en las heces. Tras la administración de una dosis oral única se logró identificar el 85 % de los metabolitos eliminados por la orina. El 3% ± 1 % correspondió a MAA, el 6 % ± 3 % a AA, el 26 % ± 8 % a AAA y el 23 % ± 4 % a FAA. El aclaramiento renal con una dosis oral única de 1 g de metamizol fue de 5 ± 2 ml/min para MAA, 38 ± 13 ml/min para AA, 61 ± 8 ml/min para AAA y 49 ± 5 ml/min para FAA. Las semividas plasmáticas correspondientes fueron 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA y 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

#### Personas de edad avanzada

Durante el tratamiento con personas de edad avanzada el AUC aumenta de 2 a 3 veces. En estos pacientes deben evitarse las dosis altas

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Con la administración oral única a pacientes con insuficiencia hepática la semivida de MAA y FAA casi se triplicó, mientras que la semivida de AA y AAA no aumentó en la misma proporción. En estos pacientes deben evitarse las dosis altas.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal muestran una velocidad de eliminación más baja de algunos metabolitos (AAA y FAA). Por tanto, en estos pacientes deben evitarse las dosis altas.

#### Biodisponibilidad

En un estudio de biodisponibilidad de las gotas realizado en 1987 en 12 voluntarios se registraron para 4-MAA, en comparación con el producto de referencia (administración i. v. en 2 minutos), los siguientes resultados:

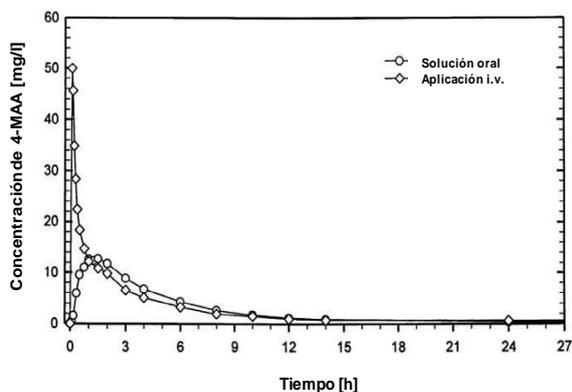
|   | Gotas<br>(1 g) | Administración<br>i. v.<br>(1 g) |
|---|----------------|----------------------------------|
| Concentración plasmática máxima (C <sub>máx</sub> ) [mg/l]        | 14,3 ± 2,89    | 56,5 ± 12,2                      |
| Tiempo de concentración plasmática máxima (t <sub>máx</sub> ) [h] | 1,15 ± 0,45    | Final de la inyección            |
| Área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) [mg x h/l]          | 69,1 ± 19,6    | 71,2 ± 13,7                      |

(Expresión de los valores como media y desviación estándar)

La biodisponibilidad absoluta de la solución oral, medida por el AUC para las concentraciones plasmáticas de 4-MAA, es del 81 %.

Ver figura.

Curva de las concentraciones plasmáticas medias en comparación con un preparado de referencia (diagrama de concentración-tiempo):



### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad subcrónica y crónica de metamizol por vía oral se ha estudiado en ratas y perros. En los estudios de toxicidad crónica en ambas especies se observó un aumento de los reticulocitos, de los corpúsculos de Heinz y del peso del bazo. Además, en perros se observó aumento del peso del hígado y de los riñones y hemosiderosis en el bazo y el hígado.

Los estudios *in vivo* e *in vitro* no indicaron potencial genotóxico.

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se observaron evidencias de potencial carcinogénico. Sin embargo, en dos de tres ensayos realizados en ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepáticos.

Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no mostraron indicios de teratogenicidad.

La administración de metamizol causó embrioletalidad en ratas y conejos, pero en ratas sólo a dosis tóxicas para las madres. El tratamiento con metamizol en ratas se asoció a prolongación de la duración del embarazo y aumento de la mortalidad de madres y crías durante el parto. Los estudios de fertilidad mostraron una tasa de embarazo inferior en la generación parental. La fertilidad de la generación F1 no resultó afectada.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Fosfato de sodio dibásico (E-339), Fosfato de sodio monohidrato (E-339), esencia de frambuesa, sacarina sódica (E-954), agua purificada.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del frasco, el periodo de validez es de 12 meses.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar de 20 ml con cierre de rosca a prueba de niños, envasado en estuche de cartón. El frasco cuenta con un obturador cuentagotas incorporado como dispositivo de administración.

#### **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 NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

83494

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

Octubre 2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2024