

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metamizol Basi 500 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 500 mg de metamizol sódico monohidrato

Excipientes con efecto conocido:

1 ml de solución inyectable contiene 32,7 mg de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable: solución transparente, prácticamente libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor agudo intenso o crónico. Fiebre que no responde a otros tratamientos.

4.2. Posología y forma de administración

La posología depende de la intensidad del dolor o la fiebre y de la respuesta individual a metamizol. Es necesario escoger la dosis efectiva más baja que controle el dolor y la fiebre.

La selección de la forma de administración requiere considerar el hecho de que la administración parenteral se asocia con un riesgo elevado de reacciones anafilácticas/anafilactoides. La administración oral suele ser suficiente para lograr una analgesia satisfactoria. Solo cuando la administración oral no sea adecuada (por ejemplo, en caso de vómitos, trastornos al tragar, etc.) se recomienda la administración intravenosa o intramuscular.

El metamizol no debe administrarse por vía parenteral a pacientes con hipotensión o a pacientes hemodinámicamente inestables.

En niños y adolescentes menores de 14 años, se pueden administrar de 8 a 16 mg de metamizol por kg de peso corporal en una dosis única. En caso de fiebre en niños, una dosis de 10 mg de metamizol por kilogramo de peso corporal es, en general, suficiente. En los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores (>53 kg) se pueden administrar hasta 1 000 mg en una dosis única.

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 inicio de la acción puede esperarse dentro de los 30 minutos posteriores a la administración parenteral.

Si el efecto de una dosis única es insuficiente o se retrasa, o cuando el efecto analgésico haya disminuido, puede repetirse la dosis hasta alcanzar la dosis máxima diaria que se indica en la siguiente tabla.

Dado que no se puede descartar la dependencia de la dosis de una posible respuesta de hipotensión después de la inyección, se debe considerar con mucho cuidado la indicación de la administración parenteral de una dosis única superior a 1 g de metamizol (ver Forma de Administración a continuación). Para reducir el riesgo de una respuesta de hipotensión, la inyección intravenosa debe administrarse muy lentamente.

El medicamento no es adecuado para la administración a largo plazo (varios meses) debido a sus efectos adversos.

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	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 años	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1 000
16-23	4-6 años	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1 600
24-30	7-9 años	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2 000
31-45	10-12 años	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1 000-2 800
46-53	13-14 años	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1 600-3 600
>53	≥ 15 años	1,0-2,0*	500-1.000*	4,0-8,0*	2 000-4 000*

* La dosis única se puede aumentar a 5 ml (correspondiente a 2 500 mg de metamizol) y la dosis diaria a 10 ml (correspondiente a 5 000 mg de metamizol) cuando sea necesario.

Poblaciones especiales

Trastornos hepáticos y renales

Dado que la velocidad de eliminación disminuye en pacientes con deterioro renal o hepático, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. No es necesario reducir la dosis para uso a corto plazo. Hasta la fecha, la experiencia en el uso a largo plazo de metamizol en pacientes con trastornos hepáticos y renales graves es insuficiente.

Pacientes 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 puede prolongarse.

Población pediátrica

Para la dosificación, consulte la tabla anterior.

Metamizol Basi solución inyectable se debe administrar a bebés, niños y adolescentes por vía intravenosa o intramuscular.

Forma de administración

Administración intravenosa o intramuscular.

Es necesario asegurarse de que ante el primer signo de una reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.8), se suspenda la inyección y se minimice el riesgo de una reacción hipotensiva aislada. En el caso de la administración parenteral, es esencial asegurarse de que el paciente permanezca acostado y bajo estrecha supervisión médica. Además, para prevenir reacciones hipotensiva, la inyección intravenosa debe

administrarse muy lentamente, es decir, no más de 1 ml (500 mg de metamizol) por minuto.

4.3. Contraindicaciones

Metamizol no debe administrarse a pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- hipersensibilidad a otras pirazolonas (p. ej., fenazona, propifenazona) o pirazolidinas (p. ej., fenilbutazona, oxifenbutazona), incluyendo, por ejemplo, experiencia previa de agranulocitosis tras la administración de cualquiera de estos agentes,
- alteración de la función de la médula ósea (p. ej., después del tratamiento con agentes citostáticos) o trastorno de la hematopoyesis,
- asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo conocido u otras reacciones anafilactoides (p. ej., urticaria, rinitis, angioedema) después de la administración de salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno,
- porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria),
- defecto congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis),
- durante el tercer trimestre de embarazo.,
- pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis inducida por metamizol, otras pirazolonas o pirazolidinas,
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

La preparación no debe administrarse por vía parenteral a pacientes con hipotensión o circulación inestable.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

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).

Pancitopenia

En caso de aparición de pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y debe controlarse el hemograma completo hasta que se produzca una recuperación completa.

Se debe informar a los pacientes que deben consultar a su médico de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen trastornos hematológicos durante su tratamiento con metamizol (como debilidad general, infección, fiebre persistente, hematomas, hemorragias o palidez).

Shock anafiláctico

Estas reacciones ocurren principalmente en pacientes sensibles. Por consiguiente, el metamizol se debe prescribir con precaución en pacientes asmáticos o atópicos (ver sección 4.3).

Reacciones cutáneas graves

Las reacciones cutáneas potencialmente mortales notificadas relacionadas con la administración de metamizol incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos y síntomas indicativos de SSJ o NET (como empeoramiento de la erupción cutánea, a menudo con ampollas y lesiones mucosas), el tratamiento con metamizol debe retirarse inmediatamente y no debe reiniciarse en ningún momento.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de una reacción cutánea y vigilarlos estrechamente, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Precauciones

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

La elección de la forma de administración requiere considerar el hecho de que la administración parenteral se asocia con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Los siguientes pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar reacciones anafilactoides graves al metamizol (ver sección 4.3):

- Pacientes con asma inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos del tipo urticaria-angioedema.
- Pacientes con asma bronquial, especialmente con rinitis polipoidea concomitante.
- Pacientes con urticaria crónica.
- Pacientes con hipersensibilidad al alcohol, es decir, pacientes que reaccionan incluso a pequeñas cantidades de alcohol con estornudos, lagrimeo y enrojecimiento facial significativo. La intolerancia al alcohol puede ser un síntoma de un síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado.
- Pacientes con hipersensibilidad a colorantes (p. ej., tartrazina) o conservantes (p. ej., benzoatos).

Se debe recopilar un historial médico detallado antes de administrar metamizol. En pacientes que presenten un riesgo particular de reacciones anafilactoides, el metamizol solo debe administrarse después de sopesar cuidadosamente el riesgo potencial frente al beneficio esperado del tratamiento. Si se administra metamizol incluso en estas circunstancias, se requiere una estrecha supervisión médica y los medios para tratar el posible shock deben estar disponibles de inmediato.

Reacciones de hipotensión aisladas

La administración de metamizol puede causar reacciones de hipotensión aisladas (ver sección 4.8). Estas reacciones son probablemente dependientes de la dosis y es más probable que ocurran después de la administración parenteral. Además, el riesgo de una reacción de hipotensión grave se ve incrementado:

- Si la inyección intravenosa se administra rápidamente.

- En pacientes con hipotensión, depleción de volumen o deshidratación, o con circulación inestable o con inicio de insuficiencia circulatoria.
- En pacientes con fiebre alta.

En estos pacientes, la indicación debe determinarse con especial cuidado, y se requiere una estrecha supervisión médica si se administra metamizol en estas circunstancias. Son necesarias medidas preventivas (estabilización hemodinámica) para reducir el riesgo de una reacción hipotensiva.

En pacientes en los que sea absolutamente necesario evitar la disminución de la presión arterial, es decir, pacientes con cardiopatía coronaria grave o pacientes con estenosis significativa de los vasos que irrigan el cerebro, el metamizol solo debe administrarse bajo una estrecha vigilancia de la función circulatoria.

Se deben evitar dosis altas de metamizol en pacientes con trastornos renales o hepáticos debido a la velocidad de eliminación reducida en estos pacientes.

Es necesario asegurarse de que ante el primer signo de una reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.8), se suspenda la inyección y se minimice el riesgo de una reacción hipotensiva aislada. Además, la inyección intravenosa debe administrarse muy lentamente (máximo 1 ml por minuto).

Deterioro hepático inducido 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 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.

Metamizol Basi contiene 32,7 mg de sodio por ml de solución inyectable, equivalente a 1,63% 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

Inducción farmacocinética de enzimas metabolizantes:

Metamizol puede inducir enzimas metabolizantes, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4.

La administración conjunta de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrólimus o sertralina puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución cuando se administra metamizol de forma concomitante; si es necesario, se debe controlar la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco.

La adición de metamizol al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe evitar la administración de esta combinación de fármacos.

La eficacia del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria puede reducirse con la administración concomitante de metamizol. Por lo tanto, se necesita precaución con esta combinación en pacientes que toman aspirina en dosis bajas para prevenir acontecimientos cardíacos.

Se han notificado interferencias con los resultados de las pruebas de laboratorio (valores bajos falsos) que usan la reacción de Trinder o similar a Trinder (p. ej., creatinina sérica, triglicéridos, colesterol HDL y

ácido úrico) en pacientes que toman 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.

El metamizol atraviesa la barrera placentaria.

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

Lactancia

Los metabolitos de metamizol se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Es especialmente necesario evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En el caso de una sola administración de metamizol, se recomienda a las madres que se extraigan y desechen la leche materna durante las 48 horas posteriores a la administración de la dosis.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A las dosis recomendadas de metamizol, no afecta a la capacidad de respuesta y concentración del paciente. Solo a dosis superiores a las recomendadas puede afectar a la concentración o la reacción, en particular si se combina con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia de aparición de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); 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: anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo casos mortales, leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones se consideran reacciones de naturaleza inmunológica. Pueden ocurrir aunque se haya utilizado el medicamento muchas veces antes sin complicaciones.

Muy raras: síntomas típicos de agranulocitosis que incluyen cambios inflamatorios en las membranas mucosas (p. ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta, fiebre (que persiste o reaparece). En pacientes que toman antibióticos, los síntomas típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos. La sedimentación de eritrocitos aumenta considerablemente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es leve o inexistente. Los síntomas típicos de trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y la aparición de petequias en la piel o las membranas mucosas.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: el metamizol puede inducir shock anafiláctico, o reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves o potencialmente mortales o, en ocasiones, incluso mortales. Pueden aparecer a pesar del uso previo frecuente de metamizol sin complicaciones.

Pueden desarrollarse reacciones anafilácticas/anafilactoides en el curso de la administración de la inyección o dentro de un par de horas después; pero suelen aparecer dentro de la primera hora después de su uso.

Las reacciones anafilácticas/anafilactoides leves aparecen como síntomas en la piel y las mucosas (como picazón, sensación de ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y, con menor frecuencia, trastornos gastrointestinales.

Las reacciones leves pueden progresar hasta formas más graves con urticaria generalizada, angioedema grave (incluyendo angioedema laríngeo), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, disminución de la presión arterial (algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial) y shock circulatorio. En pacientes con síndrome asmático por analgésicos, la intolerancia típicamente aparece como un ataque de asma.

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis (enfermedad cardíaca de origen alérgico).

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: reacciones de hipotensión aisladas.

Pueden ocurrir reacciones hipotensivas transitorias aisladas (posiblemente inducidas farmacológicamente, sin otros signos concomitantes de reacciones anafilácticas/anafilactoides) después de la administración; en casos raros, estas reacciones toman la forma de una disminución de la presión arterial. Una inyección intravenosa rápida puede aumentar el riesgo de dicha reacción hipotensiva.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: daño hepático inducido por fármacos, incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: erupción

Frecuencia no conocida: exantema fijo medicamentoso, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: empeoramiento de la insuficiencia renal.

Frecuencia no conocida: nefritis intersticial.

En casos muy raros, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, puede ocurrir un empeoramiento agudo de la función renal (fallo renal agudo), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en casos raros.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: reacciones en la zona de inyección

Puede ocurrir dolor y reacción local en la zona de inyección. A veces puede incluir flebitis.

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 de sobredosis

Después de una sobredosis aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, insuficiencia renal/fallo renal agudo (p. ej. debido a nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial (a veces puede derivar en shock), incluso arritmias cardíacas (taquicardia). Después de administrar dosis muy altas, la excreción de un metabolito inocuo (ácido rubazónico) puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento de sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para el metamizol. Inmediatamente después del uso, se puede intentar limitar aún más la absorción sistémica del fármaco mediante medidas de desintoxicación primaria (p. ej., lavado gástrico) o medidas destinadas a limitar la absorción (p. ej., carbón activado). El metabolito principal de metamizol, 4 N-metilaminoantipirina, puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso. Analgésicos. Otros analgésicos y antipiréticos. Pirazolonas, Código ATC: N02BB02.

Metamizol es un analgésico pirazol no adictivo con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos.

El mecanismo de acción no está completamente claro. Algunos datos sugieren que metamizol y su principal metabolito (4 N-metilaminoantipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del metamizol y sus derivados no se ha investigado completamente, pero se puede proporcionar la siguiente información: tras la administración oral, metamizol se hidroliza completamente a su componente activo 4-N-metilaminoantipirina (MAA). La biodisponibilidad de MAA es de aproximadamente el 90% y es ligeramente mayor después de la administración oral en comparación con la administración intravenosa. La farmacocinética de MAA no cambia significativamente cuando se administra metamizol con alimentos.

Principalmente MAA, pero en cierta medida también la 4-aminoantipirina (AA), están involucradas en el efecto clínico. Los valores de AUC para AA son aproximadamente el 25% de los valores de AUC para MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecen no tener efecto clínico. Es importante señalar que la farmacocinética de todos los metabolitos no es lineal. Dada la importancia clínica de este hallazgo, se necesitan más estudios. En cuanto a la acumulación de metabolitos en el tratamiento a corto plazo, tiene poca relevancia clínica.

El grado de unión a proteínas es del 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA y 14% para AAA. Después de una dosis intravenosa, la vida media plasmática de metamizol es de aproximadamente 14 minutos. Aproximadamente el 96% de la dosis intravenosa marcada con isótopo radiactivo se excretó en la orina y aproximadamente el 6% se excretó en las heces. Se identificaron aproximadamente el 85% de los

metabolitos de la dosis oral única excretados en la orina.

De los cuales $3\% \pm 1\%$ MAA, $6\% \pm 3\%$ AA, $26\% \pm 8\%$ AAA y $23\% \pm 4\%$ FAA. Después de una dosis oral única de 1 g de metamizol, el aclaramiento renal fue de $5 \text{ ml} \pm 2 \text{ ml/min}$ para MAA, $38 \text{ ml} \pm 13 \text{ ml/min}$ para AA, $61 \text{ ml} \pm 8 \text{ ml/min}$ para AAA y $49 \text{ ml} \pm 5 \text{ ml/min}$ para FAA. Las vidas medias plasmáticas correspondientes fueron $2,7 \pm 0,5 \text{ hrs}$ para MAA, $3,7 \pm 1,3 \text{ hrs}$ para AA, $9,5 \pm 1,5 \text{ hrs}$ para AAA y $11,2 \pm 1,5 \text{ hrs}$ para FAA.

En pacientes de edad avanzada, la exposición (AUC) aumenta de 2 a 3 veces. En pacientes con cirrosis hepática, después de una dosis única, la vida media de MAA y FAA aumenta 3 veces (10 horas), mientras que no se observa aumento para AA y AAA.

Los pacientes con función renal alterada no han sido estudiados extensamente. Los datos disponibles sugieren que se reduce la eliminación de algunos metabolitos (AAA y FAA).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La DL mínima de metamizol en ratones y ratas: aproximadamente 4 000 mg/kg de peso corporal por vía oral; aproximadamente 2 300 mg de metamizol por kg de peso corporal o 400 mg de MAA por kg de peso corporal por vía intravenosa.

Los signos de intoxicación fueron taquipnea, sedación y convulsiones ante mortem.

Toxicidad crónica

Las inyecciones intravenosas de metamizol en ratas (150 mg/kg de peso corporal por día) y en perros (50 mg/kg de peso corporal por día) fueron toleradas durante un periodo de 4 semanas.

Se realizaron estudios de toxicidad crónica con administración oral en ratas y perros durante 6 meses: Dosis diarias de hasta 300 mg/kg de peso corporal en ratas y de hasta 100 mg/kg de peso corporal en perros no causaron signos de intoxicación. Dosis más altas en ambas especies causaron cambios químicos en el suero y hemosiderosis en el hígado y el bazo; también se observaron signos de anemia y toxicidad de la médula ósea.

Mutagenicidad

En la bibliografía se describen tanto los resultados positivos como los negativos. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* con material específico seleccionado Hoechst no han mostrado signos de efectos mutagénicos.

Carcinogenicidad

Los estudios a lo largo de la vida en ratas ratones NMRI no han demostrado efectos carcinogénicos del metamizol.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios en ratas y conejos no indican potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

La solución inyectable se puede diluir en solución de glucosa al 5%, solución de NaCl al 0,9%, solución de NaCl al 0,9% y glucosa al 5%, o solución de lactato de Ringer. Estas soluciones deben administrarse inmediatamente porque su estabilidad es limitada.

Debido a una posible incompatibilidad, la solución de metamizol no debe administrarse junto con otras preparaciones inyectables.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo I de 2 ml con anillos de colores y con un punto de color. Tamaños de los envases: 5 x 2 ml, 50 x 2 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua - Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax.: +351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88872

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

Fecha de la primera autorización: 09/08/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>