



FICHA TÉCNICA

NOVALGINA®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMUN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA.

NOVALGINA® 1 g/2mL

Metamizol sódico (Dipirona)

Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Metamizol sódico monohidratado (Dipirona) 1g

Excipientes cs (Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1)

NOVALGINA contiene compuestos de sodio 1 mL contiene 1,42 mmol (32,7 mg) Sodio. Se debe controlar a los pacientes con dieta baja en sodio (baja en sodio/baja en sal).

3. FORMA DE DOSIFICACIÓN

Solución inyectable, transparente, casi incolora a amarilla

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- dolor agudo e intenso después de lesiones u operaciones,
- cólico,
- dolor tumoral,
- otros dolores agudos o crónicos graves, si no están indicadas otras medidas terapéuticas,
- fiebre alta que no responde a otras medidas.

La administración parenteral sólo está indicada si la administración enteral no es una opción.

4.2 Dosificación y método de uso

Dosificación

La dosis depende de la intensidad del dolor o de la fiebre y de la sensibilidad individual para reaccionar a Novalgina. Es esencial que se elija la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Los niños y adolescentes de hasta 14 años de edad pueden recibir una dosis única de 8-16 mg de metamizol por kilo de peso corporal. Para la fiebre, una dosis de 10 mg de metamizol por kilo de peso corporal suele ser suficiente para los niños. Los adultos y adolescentes mayores de 15 años (> 53 kg) pueden recibir hasta 1000 mg por dosis única.



FICHA TÉCNICA

Dependiendo de la dosis máxima diaria, puede administrarse una sola dosis hasta 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas.

Se puede esperar un efecto marcado de 30 minutos después de la administración parenteral.

Para minimizar el riesgo de una reacción hipotensiva, la inyección intravenosa debe administrarse muy lentamente.

La siguiente tabla contiene las dosis individuales recomendadas y las dosis máximas diarias en función del peso o de 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	400-1000
16-23	4-6 años	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 años	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 años	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 años	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 años	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

*) Si es necesario, la dosis única puede aumentarse a 5 ml (correspondientes a 2500 mg de metamizol) y la dosis diaria a 10 ml (correspondientes a 5000 mg de metamizol).

No se recomienda el uso de Novalgina Solución Inyectable en lactantes menores de 3 meses. Existen otras formas farmacéuticas que permiten una dosificación adecuada en lactantes menores de 3 meses.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada, pacientes con estado general reducido y pacientes con aclaramiento de creatinina alterado.

En los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con un estado general reducido y en los pacientes con un aclaramiento de creatinina deteriorado, la dosis debe reducirse ya que la excreción de los metabolitos del metamizol puede retrasarse.

Deterioro de la función renal y hepática

Dado que la tasa de eliminación se reduce en caso de deterioro de la función renal o hepática, deben



FICHA TÉCNICA

evitarse las dosis altas múltiples. No es necesario reducir la dosis para el uso a corto plazo. Hasta la fecha no se dispone de suficiente experiencia sobre el uso a largo plazo de metamizol en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.

Duración del uso

La duración del uso depende del tipo y la gravedad de la enfermedad. En caso de tratamiento a largo plazo con Novalgina, es necesario realizar controles regulares del recuento sanguíneo, incluido el recuento diferencial.

Modo de administración

Uso intravenoso o intramuscular.

Novalgina está disponible en diferentes formas farmacéuticas. La elección del método de administración depende del efecto terapéutico deseado y del estado del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para lograr un efecto satisfactorio. Si se requiere un rápido inicio del efecto o si no está indicada la administración oral o rectal, se recomienda la inyección intravenosa o intramuscular de Novalgina. Se puede esperar un efecto marcado entre 30 y 60 minutos después de la administración oral y 30 minutos después de la administración parenteral. A la hora de elegir la vía de administración, hay que tener en cuenta que la administración de medicamentos por vía parenteral se asocia a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Novalgina Solución Inyectable se inyecta por vía intravenosa o intramuscular. La inyección intramuscular debe administrarse siempre con solución tibia.

Novalgina Solución Inyectable puede mezclarse o diluirse con glucosa al 5%, solución salina al 0,9% o solución de lactato de Ringer. Sin embargo, como estas mezclas tienen una estabilidad limitada, deben infundirse inmediatamente.

Debido a la posibilidad de incompatibilidades, se recomienda no inyectar o infundir Novalgina Solución Inyectable junto con otros medicamentos.

Precauciones de seguridad durante la inyección

Una dosis única de más de 2 ml de Novalgina (correspondiente a 1000 mg de metamizol sódico monohidratado) requiere una indicación especialmente cuidadosa, ya que se sospecha que la caída de la presión arterial crítica no alérgica depende de la dosis.

La administración parenteral de Novalgina debe realizarse con el paciente acostado y bajo una cuidadosa supervisión médica.

Para minimizar el riesgo de una reacción hipotensiva y para asegurar que la inyección pueda detenerse ante los primeros signos de una reacción anafiláctica o anafilactoide, la inyección



FICHA TÉCNICA

intravenosa debe administrarse muy lentamente, es decir, no más rápido que 1 ml (correspondiente a 500 mg de metamizol sódico monohidratado) por minuto.

4.3 CONTRAINDICACIONES

- hipersensibilidad al principio activo o a otras pirazonas o pirazolidinas (esto incluye a los pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con agranulocitosis tras el uso de estas sustancias) o a cualquiera de los otros ingredientes enumerados en la sección 6.1,
- pacientes con síndrome de asma analgésico conocido o con intolerancia conocida a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que reaccionan con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide (por ejemplo, urticaria, rinitis, angioedema) a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como el diclofenaco, el ibuprofeno, la indometacina o el naproxeno,
- disfunción de la médula ósea (por ejemplo, tras un tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa determinada genéticamente (riesgo de hemólisis),
- porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria),
- tercer trimestre de embarazo,
- hipotensión existente y situación circulatoria inestable.
- Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Novalgina contiene metamizol, un derivado de la pirazona, y presenta riesgos raros pero potencialmente mortales de choques y agranulocitosis (ver sección 4.8).

Los pacientes que presentan reacciones anafilactoides a Novalgina también corren un riesgo especial de reaccionar de la misma manera a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otra reacción mediada inmunológicamente (por ejemplo, agranulocitosis) a Novalgina también corren un riesgo especial de presentar una reacción similar a otras pirazonas y pirazolidinas.

Los pacientes que tienen una reacción anafiláctica o de otro tipo mediada inmunológicamente a otras pirazonas, pirazolidinas u otros analgésicos no narcóticos también tienen un alto riesgo de una reacción similar a novalgina.

Agranulocitosis

Si se produce una neutropenia (< 1.500 neutrófilos/ mm^3), el tratamiento debe interrumpirse



FICHA TÉCNICA

inmediatamente y el recuento sanguíneo completo debe controlarse hasta que vuelva a ser normal.

Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso de este medicamento y busquen atención médica si se produce alguno de los siguientes signos y síntomas: deterioro inesperado del estado general (como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, dificultad para tragar), fiebre que no cede o que se repite, y lesiones dolorosas en las mucosas, especialmente en la boca, la nariz, la garganta o la zona genital o anal. El uso de Novalgina debe interrumpirse inmediatamente y se debe comprobar el recuento sanguíneo (incluido el recuento diferencial). No espere a interrumpir el tratamiento hasta disponer de los resultados de las pruebas de laboratorio (ver sección 4.8).

Trombocitopenia

Si se producen signos de trombocitopenia, como un aumento de la tendencia a las hemorragias y petequias en la piel y en las mucosas (ver sección 4.8), se debe interrumpir inmediatamente el uso de Novalgina y comprobar el recuento sanguíneo (incluyendo el recuento diferencial). No espere a interrumpir el tratamiento hasta disponer de los resultados de las pruebas de laboratorio.

Pancitopenia

Si se produce pancitopenia, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y vigilar el recuento sanguíneo completo hasta que se normalice (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si durante el tratamiento aparecen signos y síntomas sugestivos de discrasia sanguínea (por ejemplo, malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al elegir la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral de Novalgina se asocia a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides (ver sección 4.2, "Precauciones de seguridad para la inyección").

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves a Novalgina es significativamente mayor para los pacientes con:

síndrome de asma analgésica o intolerancia a los analgésicos del tipo angioedema urticarial (ver sección 4.3), asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales coexistentes, urticaria crónica, intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) o conservantes (por ejemplo, benzoatos), intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lágrimas en los ojos y un fuerte enrojecimiento facial. Dicha intolerancia al alcohol puede indicar un síndrome de asma analgésico no diagnosticado previamente (ver sección 4.3).

El choque anafiláctico puede ocurrir principalmente en pacientes sensibles. Por lo tanto, se



FICHA TÉCNICA

recomienda especial precaución al utilizar Novalgina en pacientes con asma o atopía.

El paciente debe ser consultado antes de la administración de Novalgina. En pacientes con un riesgo elevado de reacciones anafilactoides, Novalgina sólo puede utilizarse después de considerar cuidadosamente los posibles riesgos frente a los beneficios esperados (ver también sección 4.3). Si se administra Novalgina en estos casos, el paciente debe ser vigilado de cerca por un médico y se debe asegurar la preparación para emergencias.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) con el uso de metamizol. Si se desarrollan síntomas o signos de SJS o TEN (como una erupción progresiva, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el tratamiento con Novalgina debe interrumpirse inmediatamente y no reintroducirse en ningún momento.

Debe informarse a los pacientes sobre signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semana de tratamiento.

Daño hepático inducido por medicamentos

Se han notificado casos de hepatitis aguda, que tenían un patrón predominantemente hepatocelular y que se produjeron entre unos días y unos meses después del inicio del tratamiento, en pacientes tratados con metamizol. Los signos y síntomas incluían niveles elevados de enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, a menudo asociados con otras reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (por ejemplo, erupción cutánea, cambios en el recuento sanguíneo, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron tras la interrupción del tratamiento con metamizol. Sin embargo, en casos individuales, se ha informado de la progresión a una insuficiencia hepática aguda con la necesidad de un trasplante de hígado.

El mecanismo del daño hepático inducido por el metamizol no se conoce con claridad. Sin embargo, los datos sugieren un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si aparecen síntomas que sugieran daños en el hígado. En estos pacientes, debe suspenderse el tratamiento con metamizol y comprobar la función hepática.

El metamizol no debe utilizarse de nuevo si se ha producido previamente un daño hepático durante



FICHA TÉCNICA

el tratamiento con metamizol para el que no se ha podido encontrar otra causa.

Reacciones hipotensoras aisladas

Novalgina puede provocar reacciones hipotensoras (ver también sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. Esto es más probable con la administración parenteral que con la enteral.

El riesgo de estas reacciones también aumenta con:

inyección intravenosa demasiado rápida (ver sección 4.2),

pacientes con, por ejemplo, hipotensión preexistente, deficiencia de volumen o deshidratación, circulación inestable o fallo circulatorio incipiente (como en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo),

pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, en estos pacientes se requiere una cuidadosa evaluación de la indicación (véase también la sección 4.3) y una estrecha vigilancia. Medidas preventivas (por ejemplo, estabilización circulatoria) puede ser necesaria para reducir el riesgo de reacciones hipotensoras.

Novalgina sólo debe utilizarse con una cuidadosa monitorización de los parámetros hemodinámicos en pacientes en los que debe evitarse a toda costa la disminución de la presión arterial, como en el caso de una enfermedad coronaria grave o de estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Novalgina sólo debe utilizarse tras una estricta evaluación del riesgo-beneficio y con las precauciones adecuadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.2).

Precaución: NOVALGINA contiene compuestos de sodio

1 mL contiene 1,42 mmol (32,7 mg) Sodio. Se debe controlar a los pacientes con dieta baja en sodio (baja en sodio/baja en sal).

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS INTERACCIONES

Inducción farmacocinética de las enzimas metabolizadoras.

El metamizol puede inducir las enzimas de metabolización, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4. El uso concomitante de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede causar una reducción de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos con una potencial disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se utiliza concomitantemente con metamizol; la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse en consecuencia.

Puede producirse una hipotermia grave con el uso concomitante de Novalgina y clorpromazina.



FICHA TÉCNICA

La administración adicional de metamizol al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del mismo, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

El metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se utiliza de forma concomitante. Por lo tanto, el metamizol debe utilizarse con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico a dosis bajas para la cardioprotección.

Para la clase de sustancias de las pirazolonas, se sabe que pueden producirse interacciones con los anticoagulantes orales, el captopril, el litio y el triamtereno, así como cambios en la eficacia de los antihipertensivos y los diuréticos. No se sabe hasta qué punto el metamizol también provoca estas interacciones.

Influencia en los métodos de investigación

Se han notificado interferencias con pruebas diagnósticas de laboratorio basadas en la reacción de Trinder o reacciones similares a Trinder (por ejemplo, determinación de los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL o ácido úrico) en pacientes tratados con metamizol.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de metamizol en mujeres embarazadas.

A partir de los datos publicados sobre mujeres embarazadas expuestas a metamizol durante el primer trimestre (n = 568), no se encontraron pruebas de efectos teratogénicos o embriotóxicos. En casos individuales, las dosis únicas de metamizol durante el primer y segundo trimestre podrían estar justificadas si no existen otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de metamizol durante el primer y segundo trimestre. El uso durante el tercer trimestre se asocia con efectos fetotóxicos (restricción de la función renal y constricción del conducto arterioso) y, por tanto, está contraindicado el uso de metamizol en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). En caso de uso accidental de metamizol en el tercer trimestre, el líquido amniótico y el conducto arterioso deben ser examinados mediante ecografía y ecocardiografía. Aunque el metamizol es sólo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no puede excluirse la posibilidad de que se produzcan complicaciones perinatales debido a una reducción de la agregabilidad plaquetaria fetal y materna.

El metamizol atraviesa la barrera placentaria.



FICHA TÉCNICA

En estudios con animales, el metamizol mostró toxicidad para la reproducción pero no tuvo efectos teratogénicos (véase la sección 5.3).

Lactancia

Los productos de degradación del metamizol pasan a la leche materna en cantidades considerables y no puede excluirse un riesgo para el niño amamantado. En particular, debe evitarse el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de una única aplicación de metamizol, se aconseja a las madres que recojan y desechen la leche materna durante las 48 horas siguientes a la aplicación.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y MANEJAR MAQUINAS

En el intervalo de dosis recomendadas, no se conoce ninguna alteración de la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, como precaución, al menos en las dosis más altas, debe considerarse la posibilidad de deterioro y el usuario debe abstenerse de manejar maquinaria, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto se aplica especialmente en combinación con el alcohol.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes categorías se utilizan como base para los datos de frecuencia de los efectos secundarios:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Con frecuencia ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raramente ($< 1/10.000$)

Desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: Leucopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, incluyendo casos con desenlace fatal, trombocitopenia.

Desconocido: Anemia aplástica, pancitopenia, incluyendo casos con desenlace fatal.

Estas reacciones también pueden producirse si se ha administrado metamizol en ocasiones anteriores sin complicaciones.

Existen pruebas aisladas de que el riesgo de agranulocitosis puede aumentar cuando se utiliza Novalgina durante más de una semana.



FICHA TÉCNICA

Esta reacción no depende de la dosis y puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Se manifiesta con fiebre alta, escalofríos, dolor de garganta, dificultad para tragar e inflamación de la boca, nariz, garganta y zona genital o anal. Sin embargo, estos signos pueden ser mínimos en los pacientes que reciben antibióticos. La inflamación de los ganglios linfáticos o del bazo es leve o no existe. La sedimentación de la sangre está muy acelerada, los granulocitos están significativamente disminuidos o completamente ausentes. En general, aunque no siempre, se encuentran valores normales de hemoglobina, eritrocitos y plaquetas (ver sección 4.4).

La interrupción inmediata es crucial para la curación. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente suspender Novalgina inmediatamente y no esperar a los resultados de las pruebas diagnósticas de laboratorio si se produce un deterioro inesperado del estado general, la fiebre no cede o se repite, o se producen cambios dolorosos en la mucosa, especialmente en la boca, la nariz y la garganta.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia a sangrar y petequias en la piel y las mucosas.

Si se produce pancitopenia, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y vigilar el recuento sanguíneo completo hasta que se normalice (ver sección 4.4).

Enfermedades del sistema inmunitario

Raro: Reacciones anafilactoides o anafilácticas*.

Muy raro: Síndrome de asma inducido por analgésicos. En los pacientes con síndrome de asma inducido por analgésicos, las reacciones de intolerancia se manifiestan típicamente como ataques de asma.

Desconocido: Choque anafiláctico*.

*Estas reacciones pueden producirse, especialmente después de la administración parenteral, y pueden poner en peligro la vida, y en algunos casos incluso ser mortales. También pueden aparecer, si se ha administrado metamazol en ocasiones anteriores, sin complicaciones.

Estas reacciones pueden desarrollarse durante la inyección o inmediatamente después de la administración, pero también horas después. Sin embargo, se producen predominantemente durante la primera hora después de la administración. Las reacciones leves suelen manifestarse como reacciones cutáneas y de las mucosas (como por ejemplo, picor, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y, con menor frecuencia, molestias gastrointestinales. Estas reacciones leves pueden evolucionar a formas más graves con urticaria generalizada, angioedema grave (también en la región laríngea), broncoespasmo grave, arritmia cardíaca, hipotensión (a veces precedida por un aumento de la presión arterial), choque circulatorio.

Por lo tanto, Novalgina debe suspenderse inmediatamente si se producen reacciones cutáneas.



FICHA TÉCNICA

Enfermedades del corazón

Desconocido: Síndrome de Kounis.

Enfermedades vasculares

Ocasionales: Reacciones hipotensivas durante o después del uso que pueden ser farmacológicas y no estar acompañadas de otros signos de una reacción anafiláctica o anafilactoide. Una reacción de este tipo puede provocar una grave caída de la presión arterial. La inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de una reacción hipotensiva.

La hiperpirexia también puede provocar una caída crítica de la presión arterial de forma dependiente de la dosis sin que se produzcan más signos de una reacción de hipersensibilidad.

Enfermedades del tracto gastrointestinal

Desconocido: Se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepáticos y biliares

Desconocido: Daño hepático inducido por el medicamento, incluyendo hepatitis aguda, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Ocasionalmente: Erupción medicamentosa fija.

Raro: Erupción (por ejemplo, exantema maculopapular).

Muy raro: Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (suspender el tratamiento, ver sección 4.4).

Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias

Muy raro: Deterioro agudo de la función renal, muy raramente puede desarrollarse proteinuria, oligo o anuria o insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial aguda.

Enfermedades y dolencias generales en la zona de administración

Las inyecciones pueden causar dolor en el lugar de la inyección y reacciones locales, que muy raramente incluyen flebitis.

Se ha notificado una coloración roja de la orina, que puede deberse al metabolito inocuo del metamizol, el ácido rubazónico, presente en bajas concentraciones.

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



FICHA TÉCNICA

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: chcpvcopac@sanofi.com, ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

4.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas de sobredosis

En el contexto de las sobredosis agudas, se han observado náuseas, vómitos, dolor en la región abdominal, restricción de la función renal/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, bajo el cuadro de nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas nerviosos centrales (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión arterial hasta el choque y la taquicardia.

Después de dosis muy altas, la excreción de ácido rubazónico puede causar una decoloración roja de la orina.

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para el metamizol. Si la ingestión de metamizol fue hace poco tiempo, se puede intentar limitar la absorción en el organismo mediante medidas de desintoxicación primaria (por ejemplo, lavado gástrico) o medidas de reducción de la absorción (por ejemplo, carbón activado). El principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) puede eliminarse por hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración de plasma.

El tratamiento de la intoxicación, así como la prevención de las complicaciones graves, puede requerir una vigilancia y un tratamiento general y especial de cuidados intensivos.

Medidas inmediatas en caso de reacciones de hipersensibilidad graves (choque).

Ante los primeros signos (por ejemplo, reacciones cutáneas como urticaria y rubor, inquietud, dolor de cabeza, sudoración, náuseas) suspender la inyección. Dejar la aguja en la vena o proporcionar un acceso venoso. Además de las medidas de emergencia habituales, como mantener la cabeza y la parte superior del cuerpo bajos, mantener las vías respiratorias despejadas y administrar oxígeno, puede ser necesario administrar simpaticomiméticos, volumen o glucocorticoides

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos, pirazonas, código ATC: N02B B02.

El metamizol es un derivado de la pirazona y tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas. El mecanismo de acción no se conoce del todo. Los resultados de algunos estudios



FICHA TÉCNICA

demuestran que el metamizol y el principal metabolito (4-N- metilaminoantipirina) tienen probablemente un mecanismo de acción tanto central como periférico.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El metamizol se hidroliza completamente a la sustancia farmacológicamente activa 4-N-metilaminoantipirina (MAA) tras su administración oral. La biodisponibilidad del MAA es de aproximadamente el 90% y es ligeramente superior tras la administración oral que tras la parenteral. La ingesta simultánea de comidas no tiene una influencia relevante en la cinética del metamizol.

El principal metabolito del metamizol, el MAA, se metaboliza en el hígado por oxidación y desmetilación seguidas de acetilación.

La eficacia clínica se debe principalmente al MAA, y en cierta medida también al metabolito 4-aminoantipirina (AA). Los valores del AUC para el AA constituyen aproximadamente el 25% de los valores del AUC para el MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecen ser farmacológicamente inactivos.

Hay que tener en cuenta que todos los metabolitos tienen una farmacocinética no lineal. No se conoce la importancia clínica de este fenómeno. En el tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos es de menor importancia.

El metamizol es compatible con la placenta. Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna.

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

Tras la administración intravenosa, la vida media plasmática del metamizol es de unos 14 minutos. Alrededor del 96% de una dosis radiomarcada se recupera en la orina y alrededor del 6% en las heces tras su administración intravenosa. Tras una única dosis oral, se pudo identificar el 85% de los metabolitos excretados en la orina. De ellos, el 3 ± 1% eran MAA, el 6 ± 3% AA, el 26 ± 8% AAA y 23 ± 4% FAA. El aclaramiento renal tras una dosis oral única de 1g de metamizol fue de 5 ± 2 para MAA, 38 ± 13 para AA, 61 ± 8 para AAA y 49 ± 5 ml/min para FAA. Las vidas medias plasmáticas asociadas fueron de 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.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con disfunción hepática.

En el tratamiento de pacientes de edad avanzada, el AUC aumenta de 2 a 3 veces. Tras una única



FICHA TÉCNICA

administración oral, la semivida de MAA y FAA se multiplicó aproximadamente por 3 en pacientes con cirrosis hepática, mientras que la semivida de AA y AAA no aumentó en la misma medida. En estos pacientes se deben evitar las dosis altas.

Niños y adolescentes

Los niños muestran una eliminación más rápida de los metabolitos que los adultos.

Deterioro renal

Los datos disponibles de pacientes con función renal alterada muestran una tasa de eliminación disminuida para algunos metabolitos (AAA y FAA). Por lo tanto, deben evitarse las dosis altas en estos pacientes.

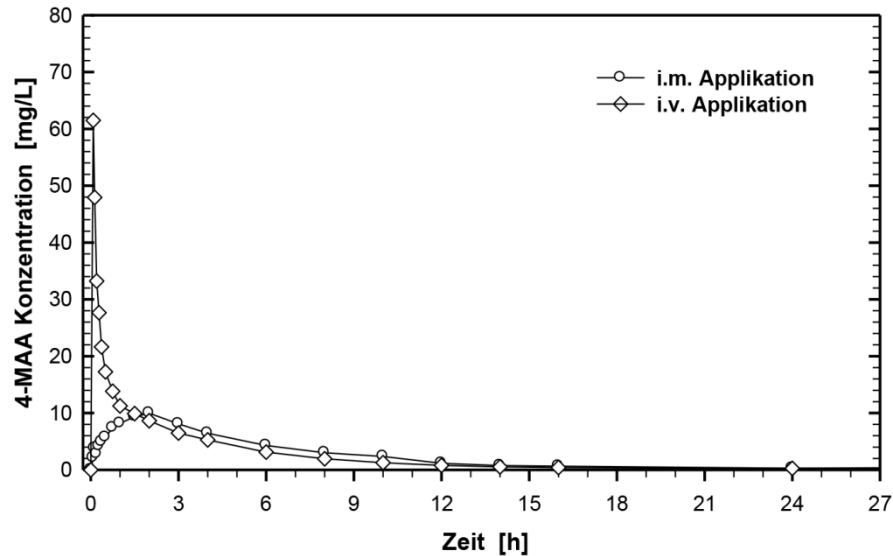
Biodisponibilidad

Un estudio de biodisponibilidad realizado en 1989 con la solución i.m. en 12 sujetos en comparación con el preparado de referencia (aplicación i.v. en 2 minutos) mostró para el 4-MAA:

La biodisponibilidad absoluta de la solución i.m., medida por el AUC para las concentraciones plasmáticas de 4-MAA, es del 87%.

	i. m. Aplicación (1g)	i. v. Aplicación (1g)
Concentración plasmática máxima (Cmax) [mg/L].	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Punto de tiempo de concentración plasmática máxima (tmax) [h].	1,67 ± 0,69	0,09 ± 0,02
Área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) [mg x h/L] (valores indicados como media y desviación estándar)	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1

Curvas de nivel plasmático medio comparadas con una preparación de referencia en un diagrama de concentración-tiempo:



5.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE LA SEGURIDAD

Se dispone de estudios sobre la toxicidad subcrónica y crónica en diferentes especies animales. Se administró a las ratas entre 100 y 900 mg de metamizol por kg de peso corporal durante 6 meses. Con la dosis más alta (900 mg por kg de peso corporal), se observó un aumento de los reticulocitos y de los cuerpos internos de Heinz después de 13 semanas.

Los perros recibieron metamizol durante 6 meses en dosis que iban de 30 a 600 mg por kg de peso corporal. Se observó anemia hemolítica dependiente de la dosis y cambios funcionales renales y hepáticos por encima de 300 mg por kg de peso corporal.

Se dispone de resultados contradictorios para el metamizol a partir de estudios in vitro e in vivo en los mismos sistemas de prueba.

En estudios a largo plazo en ratas, no hubo evidencia de potencial tumoral. En dos de los tres estudios a largo plazo en ratones, se observó un aumento de los adenomas hepatocelulares a dosis altas.

Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no mostraron evidencia de efectos teratogénicos.

Se observaron efectos embrionarios en conejos con una dosis diaria no tóxica para la madre de 100



FICHA TÉCNICA

mg por kg de peso corporal. En las ratas, se produjeron efectos letales para los embriones a dosis en el rango tóxico materno. Dosis diarias superiores a 100 mg por kg de peso corporal provocaron una prolongación de la gestación y un deterioro del parto con un aumento de la mortalidad materna e infantil en ratas.

Las pruebas de fertilidad mostraron una tasa de embarazo ligeramente reducida en la generación parental con una dosis superior a 250 mg por kg de peso corporal al día. La fertilidad de la generación F1 no se vio afectada.

Los metabolitos del metamizol pasan a la leche materna. No se dispone de experiencia sobre sus efectos en el lactante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para inyección

Hidróxido de sodio

Ácido clorhídrico

6.2 INCOMPATIBILIDADES

Debido a la posibilidad de incompatibilidades, se recomienda no inyectar o infundir la solución inyectable mezclada con otros agentes terapéuticos (para la miscibilidad con soluciones de infusión, véase también la sección 4.2).

6.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura inferior de 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Conservar en su empaque original.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón por 5, 10 y 100 ampollas de vidrio tipo I ámbar x 2mLc/u

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna especial.

4. REFERENCIA

Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (BfArM) - Alemania



FICHA TÉCNICA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Enero 2021

LRC decision CCSI V6 dated 16-Dec-2016.

LRC decision CCDS V7 dated 22-Jun-2018

Resolución Directoral R.D N°2727-2019-DIGEMID/DPF/MINSA

5. REVISIÓN LOCAL

Versión 4.0

23/02/2022