

PROYECTO DE FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANTALGINA 500 mg COMPRIMIDO

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 comprimido contiene 500 mg de metamizol sódico monohidrato.

Para obtener una lista completa de otros componentes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

COMPRIMIDO

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Áreas de aplicación

- Dolor agudo intenso después de lesiones u operaciones.
- cólico,
- dolor tumoral,
- otros dolores agudos o crónicos intensos, a menos que estén indicadas otras medidas terapéuticas,
- fiebre alta que no responde a otras medidas.

4.2 Posología y forma de administración

dosificación

La dosis depende de la intensidad del dolor o la fiebre y de la sensibilidad individual a reaccionar a Metamizol. Es fundamental elegir la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Los adultos y adolescentes de 15 años o más (>53 kg) pueden tomar hasta 1.000 mg de metamizol por dosis única hasta 4 veces al día en intervalos de 6 a 8 horas, lo que corresponde a una dosis diaria máxima de 4.000 mg.

Se puede esperar un efecto significativo entre 30 y 60 minutos después de la administración oral.

La siguiente tabla contiene las dosis únicas recomendadas y las dosis máximas diarias.
Según peso o edad:

Peso corporal		Dosis única		Dosis máxima diaria	
kg	Edad	comprimidos	mg	comprimidos	mg
>53	≥15 años	1-2	500 - 1000	8	4000

Niños y jóvenes

No se recomienda el uso de comprimidos de Metamizol en niños menores de 15 años debido al contenido fijo de 500 mg de metamizol por comprimido. Hay otras formas de dosificación disponibles que permiten una dosificación adecuada en niños más pequeños.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada, pacientes con salud general reducida y pacientes con aclaramiento de creatinina alterado.

En pacientes de edad avanzada, pacientes con salud general deteriorada y pacientes con aclaramiento de creatinina alterado, se debe reducir la dosis ya que puede retrasarse la excreción de los metabolitos del metamizol.

Función renal y hepática deteriorada.

Dado que la tasa de eliminación se reduce si la función renal o hepática está alterada, se deben evitar dosis altas múltiples. Si sólo se utiliza durante un período breve, no es necesaria ninguna reducción de la dosis. Actualmente no existe experiencia suficiente con el uso prolongado de metamizol en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.

Duración de la aplicación

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

Vía de Administración

Oral.

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

Los comprimidos se tragan enteros y con suficiente líquido (p. ej. un vaso de agua).

4.3 Contraindicaciones

- Historia de agranulocitosis inducida por metamizol, otras pirazolonas o pirazolidinas.
- Funciones deterioradas de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Hipersensibilidad al ingrediente activo u otras pirazolonas o pirazolidinas. Esto también incluye a pacientes que, por ejemplo, han reaccionado con agranulocitosis o reacciones cutáneas graves después de utilizar estas sustancias (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Pacientes con síndrome de asma analgésico conocido o intolerancia analgésica conocida del tipo angioedema urticaria, es decir, pacientes que presentan broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ejemplo, urticaria, rinitis, angioedema) a salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como: reaccionan al diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa causada genéticamente (riesgo de hemólisis),
- porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria),
- tercer trimestre del embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

agranulocitosis

El tratamiento con metamizol puede inducir agranulocitosis, que puede ser mortal (ver sección 4.8). También puede ocurrir si se ha utilizado metamizol previamente sin complicaciones.

La agranulocitosis inducida por metamizol es un efecto secundario idiosincrásico. No depende de la dosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y también poco después de su finalización.

Se debe advertir a los pacientes que interrumpan su tratamiento y busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas que sugieran agranulocitosis (por ejemplo, fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, particularmente en la boca, nariz y garganta o en los genitales o el área anal).

Cuando se usa metamizol para la fiebre, pueden comenzar algunos síntomas.

La agranulocitosis pasa desapercibida. Asimismo, los síntomas pueden ocurrir en pacientes.

La terapia con antibióticos se puede disfrazar.

Si se presentan síntomas sugestivos de agranulocitosis, se deben realizar hemogramas completos (incluidos recuentos diferenciales) inmediatamente y se debe interrumpir el tratamiento hasta que los resultados estén disponibles. Si se confirma la sospecha de agranulocitosis, no se debe reiniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

Este medicamento contiene metamizol, un derivado de pirazolona, y presenta riesgos poco frecuentes, pero potencialmente mortales de shock y agranulocitosis (ver sección 4.8).

Los pacientes que experimentan reacciones anafilactoides a Metamizol también tienen un riesgo especial de reaccionar de la misma manera a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas u otras reacciones mediadas inmunológicamente (por ejemplo, agranulocitosis) a Metamizol también tienen un riesgo especial de reaccionar de la misma manera a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas u otras reacciones mediadas inmunológicamente a otras pirazolonas, pirazolidinas u otros analgésicos no narcóticos también tienen un alto riesgo de reaccionar en consecuencia a Metamizol.

agranulocitosis

Si se produce neutropenia (< 1.500 neutrófilos/mm³), se debe suspender el tratamiento inmediatamente y controlar el recuento sanguíneo completo hasta que vuelva a la normalidad (para obtener información detallada sobre la agranulocitosis, consulte la Sección 4.3, la Sección 4.8 y la advertencia al comienzo de la Sección 4.4).

Trombocitopenia

Si se producen signos de trombocitopenia, como aumento del sangrado y petequias en la piel y las membranas mucosas (ver sección 4.8), se debe suspender inmediatamente el uso de Metamizol y comprobar los recuentos sanguíneos (incluidos los recuentos diferenciales). Antes de suspender el tratamiento, no se debe esperar hasta que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio.

Pancitopenia

Si se produce pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y controlar los recuentos sanguíneos completos hasta la normalización (ver sección 4.8). Se debe advertir a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea durante el tratamiento (p. ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al elegir el método de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral de Metamizol se asocia con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves a Metamizol aumenta significativamente para Pacientes con:

- Síndrome de asma analgésico o intolerancia a los analgésicos del tipo angioedema urticaria (ver sección 4.3),
- Asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales concurrentes,
- urticaria crónica,
- Intolerancia a colorantes (p. ej. tartrazina) o conservantes (p. ej. benzoatos),
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial intenso. Esta intolerancia al alcohol puede ser un indicio de un síndrome de asma analgésico no diagnosticado previamente (ver sección 4.3).

El shock anafiláctico puede ocurrir principalmente en pacientes sensibles. Por tanto, se debe tener especial precaución cuando se utiliza en pacientes con asma o atopia.

Antes de administrar Metamizol, se debe interrogar al paciente en consecuencia. En pacientes con un mayor riesgo de reacciones anafilactoides, Metamizol sólo se puede utilizar después de una cuidadosa consideración de los posibles riesgos frente a los beneficios esperados (ver también sección 4.3). Si se administra Metamizol en tales casos, el paciente debe ser supervisado estrechamente por un médico y garantizar la preparación para emergencias.

Reacciones cutáneas graves

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), tóxicos Se han notificado casos de necrólisis epidérmica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento con metamizol.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas.

Si se producen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con metamizol y no se debe reiniciar el tratamiento con metamizol en ningún momento (ver sección 4.3).

Daño hepático relacionado con medicamentos

En pacientes tratados con metamizol se han notificado casos de hepatitis aguda, que tenía un patrón predominantemente hepatocelular y se produjo entre unos pocos días y unos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron enzimas hepáticas séricas elevadas con o sin ictericia, a menudo asociadas con reacciones de hipersensibilidad a otros medicamentos (por ejemplo, erupción cutánea, anomalías en el recuento sanguíneo, fiebre y eosinofilia) o acompañadas de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron después de suspender el tratamiento con metamizol. Sin embargo, en casos individuales se ha notificado progresión a insuficiencia hepática aguda con necesidad de trasplante de hígado.

El mecanismo del daño hepático inducido por metamizol no se comprende claramente. Sin embargo, los datos proporcionan evidencia de un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se presentan síntomas que sugieran daño hepático. En estos pacientes, se debe suspender el tratamiento con metamizol y comprobar la función hepática.

No se debe volver a administrar metamizol si previamente se ha producido daño hepático durante el tratamiento con metamizol sin que se haya podido encontrar otra causa.

Reacciones hipotensivas aisladas

Metamizol puede provocar reacciones hipotensivas (ver también sección 4.8). Estas reacciones pueden depender de la dosis. Esto es más probable con la administración parenteral que con la administración enteral.

El riesgo de tales reacciones también aumenta con:

- inyección intravenosa demasiado rápida (ver sección 4.2),
- Pacientes con hipotensión preexistente, deficiencia de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria inicial (como en pacientes con un ataque cardíaco o politraumatismo),
- Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, en estos pacientes se requiere una evaluación cuidadosa de las indicaciones y una estrecha monitorización. Pueden ser necesarias medidas preventivas (por ejemplo, estabilización circulatoria) para reducir el riesgo de reacciones hipotensivas.

Metamizol sólo debe utilizarse con una monitorización cuidadosa de los parámetros hemodinámicos en pacientes en los que se debe evitar a toda costa una reducción de la presión arterial, como, por ejemplo: en enfermedades coronarias graves o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

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

Este medicamento contiene sodio

Esto debe tenerse en cuenta para las personas que siguen una dieta controlada en sodio (baja en sodio/sal).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

Inducción farmacocinética de enzimas metabolizadoras.

El metamizol puede inducir enzimas metabolizadoras, incluidas CYP2B6 y CYP3A4.

El uso concomitante de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utiliza simultáneamente con metamizol; La respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse en consecuencia.

Puede producirse hipotermia grave con el uso simultáneo de Metamizol y clorpromazina.

La adición de metamizol al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, particularmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe evitar esta combinación.

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

Se sabe que la clase de sustancias pirazolona provoca interacciones con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno, así como cambios en la eficacia de los antihipertensivos y diuréticos. Se desconoce en qué medida el metamizol también produce estas interacciones.

Influencia en los métodos de investigación.

Durante el tratamiento con metamizol, se han notificado en pacientes alteraciones de las pruebas de diagnóstico de laboratorio basadas en la reacción de Trinder o reacciones similares a Trinder (p. ej. Determinación de los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL o ácido úrico).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

embarazo

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

Según los datos publicados sobre mujeres embarazadas expuestas al metamizol durante el primer trimestre (n = 568), no se encontró evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos. En casos individuales, pueden ser aceptables dosis únicas de metamizol durante el primer y segundo trimestre si no existen otras opciones de tratamiento. Sin embargo, generalmente 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), por lo que el uso de metamizol está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). En caso de uso accidental de metamizol en el tercer trimestre, se debe examinar el líquido amniótico y el conducto arterioso mediante ecografía y ecocardiografía. Aunque el metamizol es sólo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no se puede excluir la posibilidad de complicaciones perinatales debido a una reducción en la agregabilidad plaquetaria infantil y materna.

El metamizol atraviesa la barrera placentaria.

En estudios con animales, el metamizol mostró toxicidad reproductiva pero no efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

lactancia

Los productos de degradación del metamizol pasan a la leche materna en cantidades importantes y no se puede excluir un riesgo para el lactante. En particular, se debe evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de uso único de metamizol, se debe recomendar a las madres que recojan y descarten la leche materna durante las 48 horas posteriores a su uso.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

En el rango de dosis recomendado, no se conoce ninguna alteración de la capacidad de concentración o reacción. Sin embargo, como precaución, al menos en dosis más altas, se debe tener en cuenta la posibilidad de deterioro y se debe evitar operar máquinas, conducir vehículos o realizar otras actividades peligrosas. Esto es especialmente cierto cuando se combina con alcohol.

4.8 Efectos secundarios

La información de frecuencia sobre los efectos secundarios se basa en las siguientes categorías:

Muy común ($1/10$)

Común ($1/100, < 1/10$)

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

Raro ($1/10.000, < 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Enfermedades de la sangre y del sistema linfático.

Raros: leucopenia.

Muy raras: agranulocitosis, incluidos casos mortales, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia aplásica, pancitopenia, incluidos casos mortales.

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

Esta reacción no depende de la dosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el 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, en pacientes que reciben antibióticos, estos signos pueden ser mínimos. La inflamación de los ganglios linfáticos o del bazo es leve o está ausente. La sedimentación sanguínea se acelera mucho, los granulocitos están significativamente reducidos o completamente ausentes. Generalmente, 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 inmediatamente el tratamiento con Metamizol y no esperar los resultados de las pruebas de diagnóstico de laboratorio si se produce un deterioro inesperado del estado de salud general, si la fiebre no cede o reaparece o si se producen cambios dolorosos en las membranas mucosas, especialmente en la boca, la nariz y la garganta.

Los signos típicos de trombocitopenia incluyen aumento del sangrado y petequias. en la piel y mucosas.

Si se produce pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y controlar los recuentos sanguíneos completos hasta la normalización (ver sección 4.4).

Enfermedades del sistema inmunológico

Raros: reacciones anafilactoides o anafilácticas*.

Muy raros: síndrome de asma inducido por analgésicos.

En pacientes con síndrome de asma analgésico, las reacciones de intolerancia suelen manifestarse en forma de ataques de asma.

Frecuencia no conocida: shock anafiláctico*.

*Estas reacciones pueden ocurrir particularmente después de la administración parenteral y pueden ser graves y potencialmente mortales, en algunos casos incluso fatales. También pueden ocurrir cuando se ha administrado metamizol en ocasiones anteriores sin complicaciones.

Estas reacciones pueden aparecer durante la inyección o inmediatamente después de la ingestión, pero también horas más tarde. Sin embargo, ocurren predominantemente durante la primera hora después de la administración. Las reacciones más leves suelen manifestarse como reacciones en la piel y las membranas mucosas (como picazón, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y, con menos frecuencia, molestias gastrointestinales. Estas reacciones más leves pueden progresar a formas más graves con urticaria generalizada, angioedema grave (incluso en la zona de la laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, descenso de la presión arterial (a veces precedido por un aumento de la presión arterial) y shock circulatorio.

Por lo tanto, se debe suspender el tratamiento con Metamizol inmediatamente si se producen reacciones cutáneas.

Cardiopatía

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis.

Enfermedades vasculares

Poco frecuentes: reacciones hipotensivas que pueden ocurrir durante o después del uso.

Causado farmacológicamente y no acompañado de otros signos de reacción anafiláctica o anafiláctica.

Una reacción de este tipo puede provocar una caída grave de la presión arterial. La inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de una reacción hipotensiva.

Incluso en caso de hiperpirexia, dependiendo de la dosis, puede producirse una caída crítica de la presión arterial sin más signos de reacción de hipersensibilidad.

Enfermedades del tracto gastrointestinal.

Frecuencia no conocida: se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal.

Enfermedades hepáticas y biliares.

Frecuencia no conocida: Lesión hepática relacionada con el fármaco, incluyendo hepatitis aguda, ictericia, enzimas hepáticas elevadas (ver sección 4.4).

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo.

Poco frecuentes: erupción medicamentosa fija.

Raros: Erupción (por ejemplo, erupción maculopapular).

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN).

Frecuencia no conocida: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el tratamiento con metamizol (ver sección 4.4).

Enfermedades de los riñones y del tracto urinario.

Muy raros: Deterioro agudo de la función renal, con muy raramente proteinuria.

Se puede desarrollar oligo o anuria o insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración.

Se ha informado coloración roja de la orina, lo que puede deberse al ácido rubazónico, metabolito inofensivo del metamizol, que está presente en bajas concentraciones.

Informar sospechas de efectos secundarios

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe. Así mismo, se pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia farmacovigilancia@minsa.gob.pe

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

En el contexto de sobredosis agudas, náuseas, vómitos, dolor en la zona abdominal, función renal alterada/ insuficiencia renal aguda (p. ej. con aparición de nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones). y se ha informado que una caída de la presión arterial provoca shock y taquicardia.

Después de dosis muy altas, la excreción de ácido rubazónico puede provocar que la orina se vuelva roja.

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis.

No se conoce ningún antídoto específico para el metamizol. Si el metamizol se ha tomado recientemente, se puede intentar limitar su absorción en el cuerpo mediante medidas de desintoxicación primaria (por ejemplo, lavado gástrico) o medidas para reducir la absorción (por ejemplo, carbón activado). El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración de plasma.

El tratamiento de la intoxicación, así como la prevención de complicaciones graves, puede requerir seguimiento y tratamiento en cuidados intensivos generales y especializados.

Medidas inmediatas en caso de reacciones de hipersensibilidad graves (shock)

Ante los primeros signos (por ejemplo, reacciones cutáneas como urticaria y enrojecimiento, inquietud, dolor de cabeza, sudoración, náuseas), suspenda la inyección. Deje la cánula en la vena o cree un acceso venoso. Además de las medidas de emergencia habituales, como mantener la cabeza y la parte superior del cuerpo en una posición baja, mantener las vías respiratorias despejadas y aplicar oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, volumen o glucocorticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos, pirazolonas,
Código ATC: N02B B02.

El metamizol es un derivado de la pirazolona y tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas.

El mecanismo de acción no se comprende completamente. Algunas investigaciones indican que el metamizol y su metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) probablemente tengan un mecanismo de acción tanto central como periférico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, el metamizol se hidroliza completamente a la 4-N-metilaminoantipirina (MAA) farmacológicamente activa. La biodisponibilidad de MAA es aproximadamente del 90% y es ligeramente mayor después de la administración oral que después de la administración parenteral. El consumo concomitante con las comidas no tiene influencia relevante sobre la cinética del metamizol.

El principal metabolito del metamizol, MAA, se metaboliza aún más en el hígado mediante oxidación y desmetilación seguida de acetilación.

La eficacia clínica se basa principalmente en MAA y, en cierta medida, también en el metabolito 4-aminoantipirina (AA). 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 ser farmacológicamente inactivos.

Cabe señalar que todos los metabolitos tienen una farmacocinética no lineal. Se desconoce la importancia clínica de este fenómeno. En tratamientos de corta duración, la acumulación de metabolitos tiene poca importancia.

El metamizol atraviesa la placenta. Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna.

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

Después de la administración intravenosa, la vida media plasmática del metamizol es de aproximadamente 14 minutos. Después de la administración intravenosa, aproximadamente el 96% de una dosis marcada radiactivamente se recupera en la orina y aproximadamente el 6% en las heces. Después de una dosis oral única, se pudo identificar el 85% de los metabolitos excretados en la orina. De estos, $3 \pm 1\%$ fueron MAA, $6 \pm 3\%$ AA, $26 \pm 8\%$ AAA y $23 \pm 4\%$ FAA. El aclaramiento renal después de una dosis oral única de 1 g 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 $2,7 \pm 0,5$ horas para MAA, $3,7 \pm 1,3$ horas para AA, $9,5 \pm 1,5$ horas para AAA y $11,2 \pm 1,5$ horas para FAA.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con disfunción hepática.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, el AUC aumenta de 2 a 3 veces. Después de una dosis oral única en pacientes con cirrosis hepática, la vida media de MAA y FAA aumentó aproximadamente 3 veces, mientras que la vida media de AA y AAA no aumentó en la misma medida. En estos pacientes se deben evitar dosis altas.

Niños y jóvenes

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

disfunción renal

Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal muestran una tasa de eliminación reducida de algunos metabolitos (AAA y FAA). Por tanto, se deben evitar dosis altas en estos pacientes.

Biodisponibilidad

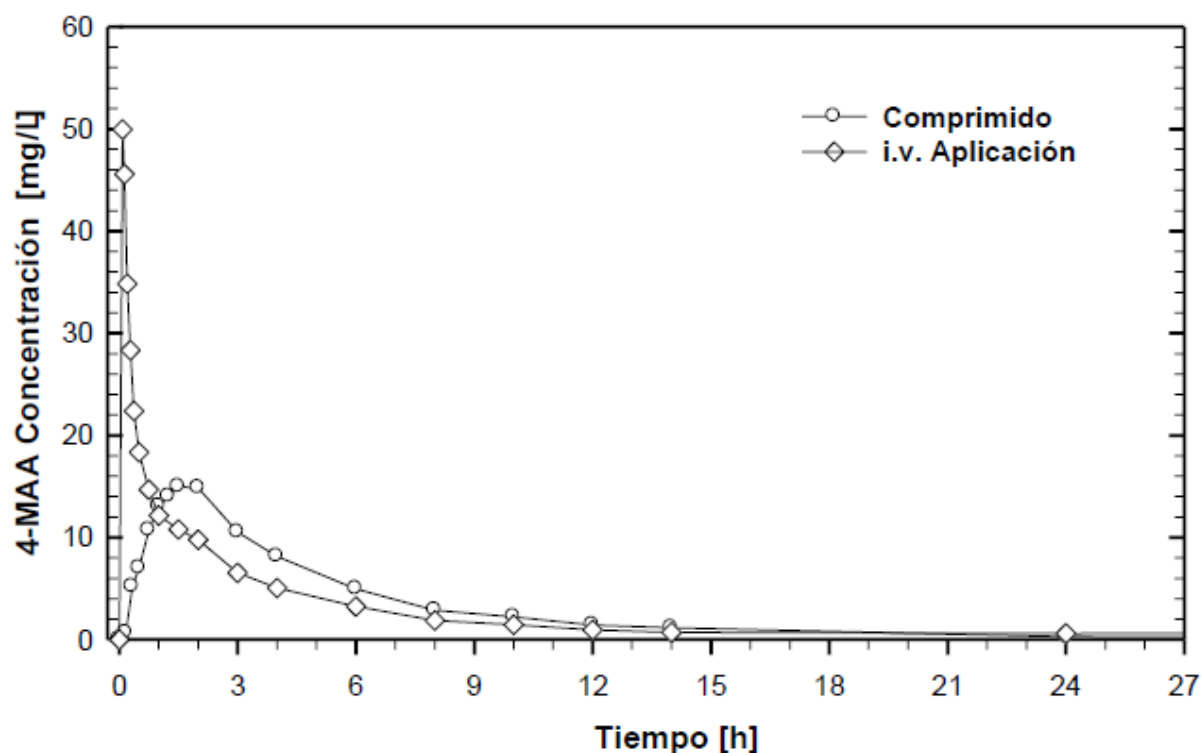
Un estudio de biodisponibilidad del comprimido recubierto con película realizado en 1987 en 12 sujetos de prueba reveló lo siguiente para el 4-MAA en comparación con la preparación de referencia (aplicación iv en 2 minutos):

	COMPRIMIDO (1g)	APLICACIÓN I.V (1g)
Concentración plasmática máxima (Cmax) [mg/L]	17,3 ± 7,54	56,5 ± 12,2
Tiempo de concentración plasmática máxima (tmax) [h]	1,42 ± 0,54	Después de la aplicación
Área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) [mg x h/L]	80,9 ± 34,1	71,2 ± 13,7

(Valores dados como media y desviación estándar)

La biodisponibilidad absoluta del comprimido recubierto con película, medida mediante el AUC para las concentraciones plasmáticas de 4-MAA, es del 93%.

Curvas de niveles plasmáticos medios en comparación con una preparación de referencia en una concentración
Gráfico de tiempo:



5.3 Datos preclínicos de seguridad

Existen estudios sobre toxicidad subcrónica y crónica en diversas especies animales. Las ratas recibieron de 100 a 900 mg de metamizol por kg de peso corporal por vía oral 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 en dosis de 30 a 600 mg por kg de peso corporal durante 6 meses. Dependiendo de la dosis, se observaron anemia hemolítica y cambios funcionales en los riñones y el hígado con dosis de 300 mg por kg de peso corporal y superiores.

Para el metamizol, existen resultados contradictorios en estudios in vitro e in vivo en los mismos sistemas de prueba.

Los estudios a largo plazo en ratas no revelaron evidencia de potencial tumorigénico. En dos de tres estudios a largo plazo en ratones, se observó un aumento de los adenomas de células hepáticas con dosis altas.

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

Se observaron efectos embrioletales en conejos con una dosis diaria de 100 mg por kg de peso corporal que aún no era tóxica para la madre. Se produjeron efectos embrioletales en ratas a dosis en el rango maternalmente tóxico. Dosis diarias superiores a 100 mg por kg de peso corporal provocaron una extensión del período de gestación en ratas y un deterioro del proceso de nacimiento con una mayor mortalidad de las madres y los animales jóvenes.

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

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. No hay experiencia sobre sus efectos en los bebés.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de otros ingredientes

Almidón de maíz
Almidón glicolato de sodio
Hipromelosa
Magnesio estearato
Ácido esteárico
Agua purificada c.s.p.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida útil

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C
Manténgase fuera del alcance de los niños

6.5 Tipo y contenido del contenedor

Caja de cartón dúplex por 2, 10, 30, 50 y 100 comprimidos en envase blíster PVC ámbar y aluminio plateado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Sin requisitos especiales.

7. FECHA DE LA INFORMACIÓN

Marzo 2025

Laboratorios Siegfried S.A.C. Telf.:
(511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima - Perú