

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Turbet 1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1.000 mg de metamizol sódico monohidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 71,3 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, biconvexos, oblongos, de aproximadamente 21 mm de longitud y 9 mm de ancho, con ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metamizol está indicado en adolescentes a partir de 15 años y adultos con:

- dolor agudo intenso post-operatorio o post-traumático;
- cólicos;
- dolor de origen tumoral;
- otros dolores agudos o crónicos intensos en los que no estén indicadas otras medidas terapéuticas;
- fiebre alta que no responde a otras medidas terapéuticas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona al tratamiento con metamizol. Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

Adultos

Los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores (>53 kg) pueden tomar 1.000 mg de metamizol en una dosis única, que se puede administrar hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas, correspondiente a una dosis máxima diaria de 4.000 mg.

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

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

Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria
---------------	-------------	---------------------

kg	edad	comprimidos	mg	comprimidos	mg
>53	≥15 años	Medio comprimido de 1.000 mg O 1 comprimido de 1.000 mg	500-1.000	4 comprimidos de 1.000 mg	4.000

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad. En caso de que el tratamiento se deba prolongar, es necesario realizar controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria.

Poblaciones especiales

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

La dosis se debe reducir en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con aclaramiento de creatinina disminuido, ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol se puede retrasar.

Insuficiencia hepática y renal

Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados con metamizol en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

Población pediátrica

Turbet no se recomienda para niños menores de 15 años de edad debido a la cantidad fija de 1.000 mg de metamizol que contiene cada comprimido. Existen otras formas farmacéuticas/dosis que se pueden administrar de manera adecuada a niños más pequeños.

Forma de administración

Uso oral.

Los comprimidos no deben masticarse y deben tomarse con abundante líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

Posología

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona al tratamiento con metamizol. Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

Adultos

Los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores (>53 kg) pueden tomar 1.000 mg de metamizol en una dosis única, que se puede administrar hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas, correspondiente a una dosis máxima diaria de 4.000 mg.

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

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

Peso corporal		Dosis única		Dosis máxima diaria	
kg	edad	comprimidos	mg	comprimidos	mg
>53	≥15 años	Medio comprimido de	500-1.000	4 comprimidos de 1.000 mg	4.000

		1.000 mg O 1 comprimido de 1.000 mg			
--	--	--	--	--	--

Duración del tratamiento

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

Poblaciones especiales

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

La dosis se debe reducir en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con aclaramiento de creatinina disminuido, ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol se puede retrasar.

Insuficiencia hepática y renal

Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados con metamizol en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

Población pediátrica

Turbet no se recomienda para niños menores de 15 años de edad debido a la cantidad fija de 1.000 mg de metamizol que contiene cada comprimido. Existen otras formas farmacéuticas/dosis que se pueden administrar de manera adecuada a niños más pequeños.

Forma de administración

Uso oral.

Los comprimidos no deben masticarse y deben tomarse con abundante líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, otras pirazolonas o pirazolidinas así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Esto incluye también a pacientes que, por ejemplo, hayan desarrollado agranulocitosis o reacciones cutáneas graves tras el uso de estas sustancias (ver sección 4.4 y 4.8).
- 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.
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide los cuales presentan sensibilidad a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria)
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 interrompan 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).

Neutropenia

En cuanto aparezcan signos de neutropenia (< 1.500 neutrófilos/ mm^3), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y se debe controlar el recuento sanguíneo completo hasta su normalización.

Trombocitopenia

Si aparecen signos trombocitopenia, como aumento de la tendencia al sangrado y petequias en piel y mucosas (ver sección 4.8), se debe interrumpir inmediatamente la administración de metamizol y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad. No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

Pancitopenia

Si aparecen signos de pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y debe controlarse el hemograma completo hasta su normalización (ver sección 4.8). Debe indicarse a todos los pacientes que consulten inmediatamente a su médico si durante el tratamiento aparecen signos y síntomas indicativos de discrasia sanguínea (por ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez).

Reacciones anafilácticas/shock anafiláctico

Turbet contiene metamizol, un derivado de la pirazolona, y presenta los riesgos poco frecuentes, pero potencialmente mortales, de reacciones anafilactoides graves y shock anafiláctico (ver secciones 4.3 y 4.8).

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

- síndrome asmático analgésico o intolerancia analgésica del tipo urticaria / angioedema (ver sección 4.3),
- asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales,
- urticaria crónica,
- intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (p. ej. benzoatos),
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma analgésica no diagnosticado hasta la fecha (ver sección 4.3).

En pacientes sensibles puede producirse predominantemente shock anafiláctico. Se debe tener especial precaución al utilizar metamizol en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de metamizol se debe preguntar al paciente si presenta alguna de las características mencionadas anteriormente. En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilactoides que no presenten alguna situación que contraindique el uso de metamizol, se deberá valorar si es pertinente el tratamiento weighing up potential risks against the expected benefit (see also section 4.3).. En caso de que se administre, el paciente debe ser controlado estrechamente por el médico y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia.

Los pacientes que presentan reacciones anafilácticas al metamizol también tienen un riesgo especial de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otra reacción mediada inmunológicamente a otras pirazolonas o pirazolidinas o a analgésicos no narcóticos también corren un alto riesgo de reaccionar de la misma manera al metamizol.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otras reacciones inmunológicas al metamizol (por ejemplo agranulocitosis), también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas **graves (RACG)**, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y **reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**, que pueden ser potencialmente mortales o graves, con el **tratamiento con metamizol**.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas **indicativos de estas reacciones**, el tratamiento con metamizol debe retirarse inmediatamente y no debe reiniciarse en ningún momento (ver sección 4.3).

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han notificado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con metamizol, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen el aumento de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, con frecuencia en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (p. ej., erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañado de características de hepatitis autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se notificó progresión a insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado.

El mecanismo del daño hepático inducido por metamizol no está lo suficientemente esclarecido, pero los datos apuntan a un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento con metamizol y evaluar la función hepática.

No se debe reintroducir metamizol en pacientes con un episodio de daño hepático durante el tratamiento con metamizol para el que no se haya determinado otra causa del daño hepático.

Reacciones de hipotensión aislada

Metamizol puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. Esto es más probable con la administración parenteral que enteral (oral) de metamizol. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

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

Por ello, en estos pacientes, la indicación debe ser establecida con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias algunas medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión.

El uso de metamizol requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

Alteraciones renales y hepáticas

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con metamizol se han notificado interferencias con pruebas de laboratorio basadas en reacciones de Trinder o similares a Trinder (como la determinación de las concentraciones séricas de creatinina, triglicéridos, HDL-colesterol o ácido úrico).

Sodio

Este medicamento contiene 71,3 mg de sodio por comprimido equivalente al 3,56% 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, como CYP2B6 y CYP3A4.

La administración conjunta de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrólimus o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

El uso concomitante de metamizol y clorpromazina puede provocar hipotermia grave.

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de los antineoplásicos particularmente en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, se debe evitar esta combinación.

Metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, metamizol se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

Las pirazonas también pueden interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por 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 teratogénos ni embriotóxicos. En determinados casos, las dosis únicas de metamizol durante el primer y segundo trimestre podrían ser aceptables cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de metamizol durante el primer y segundo trimestre. El uso de metamizol durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del *ductus arteriosus*) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3). En caso de uso accidental de metamizol durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el *ductus arteriosus* se deben controlar mediante ecografía y cardiografía. Aunque el metamizol es sólo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no puede excluirse la posibilidad de complicaciones perinatales debidas a una reducción de la agregación plaquetaria en la madre y el niño.

Metamizol atraviesa la barrera placentaria.

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

Lactancia

Los productos de degradación de metamizol se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de una única administración de metamizol, se aconseja recoger y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dentro del intervalo de dosis recomendado, no se conocen alteraciones de la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, como medida de precaución, los pacientes deben saber que por lo menos en el caso de administración de dosis más altas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$),

raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$),

muy raros ($< 1/10.000$),

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

Los efectos adversos principales del metamizol derivan de las reacciones de hipersensibilidad. Las más significativas son shock y agranulocitosis. Estas reacciones ocurren raramente o muy raramente, pero son potencialmente mortales e incluso pueden aparecer cuando ya se haya utilizado metamizol con anterioridad sin complicaciones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: leucopenia.

Muy raros: agranulocitosis incluyendo casos mortales o trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia aplásica, pancytopenia, incluyendo casos con desenlace mortal.

Estas reacciones pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado metamizol con anterioridad sin complicaciones.

La agranulocitosis no depende de la dosis y puede producirse en cualquier momento del tratamiento. Se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Sin embargo, estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. En general, aunque no siempre, los valores de hemoglobina, eritrocitos y plaquetas son normales (ver sección 4.4).

La suspensión inmediata es esencial para la recuperación. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente interrumpir inmediatamente el tratamiento con metamizol, sin esperar a los resultados de las pruebas diagnósticas de laboratorio, si se produce un deterioro inesperado del estado general, persiste la fiebre o vuelve a aparecer, o se producen cambios dolorosos en la mucosa (principalmente en la región de la boca, nariz y garganta).

Los síntomas típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia a hemorragias y/o petequias en la piel y las mucosas.

Si se produce pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se debe monitorizar el recuento sanguíneo completo hasta su normalización (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide*

Muy raras: síndrome asmático inducido por analgésicos.

En los pacientes con síndrome de asma por analgésicos la intolerancia suele adoptar la forma de ataques de asma.

Frecuencia no conocida: shock anafiláctico*

* Estas reacciones se producen especialmente tras la administración parenteral de metamizol y pueden ser graves o potencialmente mortales, y en algunos casos incluso mortales. También pueden producirse si el metamizol se ha tolerado previamente sin complicaciones.

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

Las reacciones más leves suelen ser reacciones cutáneas y de las mucosas (por ejemplo, prurito, sensación de quemazón, eritema, urticaria, hinchazón), disnea y, más raramente, molestias gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, dispepsia, vómitos). Estas reacciones leves pueden progresar hasta formas más graves como urticaria generalizada, angioedema grave (incluyendo edema laríngeo), broncospasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial (algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial) y shock circulatorio. En los pacientes con síndrome de asma por analgésicos, las reacciones de intolerancia suelen ser de crisis asmáticas.

Ante los primeros signos de shock, como sudor frío, mareo, aturdimiento, decoloración de la piel, sensación de malestar alrededor del corazón, deben iniciarse las medidas de urgencia necesarias. Por lo tanto, el tratamiento con metamizol debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: las reacciones de hipotensión pueden presentarse durante o después del tratamiento con metamizol y no ir acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Estas reacciones pueden derivar en un shock.

Dependiendo de la dosis, también puede producirse una disminución crítica de la presión arterial en caso de hiperpirexia sin otros síntomas de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: lesión hepática inducida por fármacos incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción medicamentosa.

Raros: erupción cutánea (exantema maculopapuloso).

Muy raros: puede producirse síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET). (interrumpir el tratamiento, ver sección 4.4).

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

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: fallo renal agudo, que muy raramente puede evolucionar a proteinuria, oliguria o anuria o insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han notificado casos de coloración rojiza de la orina. Esto se atribuye al ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, que existe en baja concentración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con el tratamiento con metamizol (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Después de una sobredosificación aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej., manifestada como una nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.

Después de administrar dosis muy altas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para metamizol. Si se ha administrado metamizol recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a limitar la absorción en el organismo mediante medidas de desintoxicación primaria (por ejemplo, lavado gástrico) o para reducir la absorción (p. ej., carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y, la prevención de complicaciones graves, pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock)

Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente. Además de las medidas de urgencia habituales como poner al paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El metamizol es un derivado de la pirazolona y posee propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente. Los datos sugieren que metamizol y su principal metabolito (4-metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biotransformación

Después de la administración oral, metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la 4-metil-amino-antipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida. La biodisponibilidad de la MAA es de aproximadamente el 90% y es algo mayor tras la administración oral que tras la administración parenteral. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de metamizol.

El principal metabolito de metamizol, 4-MAA, se metaboliza por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación.

La eficacia clínica se basa principalmente en la MAA, en cierta medida también en los metabolitos de la 4-aminoantipirina (AA). Los valores de AUC para la AA forman alrededor del 25% de los valores de AUC para la MAA. Los metabolitos de 4-N-Acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-Formilaminoantipirina (FAA) parecen ser farmacológicamente inactivos. Considerar que todos los metabolitos poseen una farmacocinética no lineal. No existen datos sobre un significado clínico de este fenómeno. En un tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos es de menor importancia.

Distribución

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

La unión de proteínas plasmáticas para el MAA es de 58%; AA, 48%; FAA, 18%; y AAA, 14%.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, la vida media plasmática del metamizol es de aproximadamente 14 minutos. Aproximadamente el 96% de una dosis marcada radiactivamente se recupera en la orina y aproximadamente el 6% en las heces después de la administración intravenosa. Después de una dosis oral unitaria, se pueden identificar el 85% de los metabolitos de la excreción urinaria. De estos, $3 \pm 1\%$ corresponden a MAA, $6 \pm 3\%$ a AA, $26 \pm 8\%$ a AAA y $23 \pm 4\%$ a FAA. El aclaramiento renal después de una dosis oral unitaria de 1 g. de metamizol fue para MAA 5 ± 2 ; para AA, 38 ± 13 ; para AAA, 61 ± 8 ; y para FAA 49 ± 5 por ml/min.

La vida media plasmática correspondiente fueron de $2,7 \pm 0,5$ horas para el 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el tratamiento de pacientes de edad avanzada, las AUC se incrementan en 2 - 3 veces.

Después de la administración de la dosis oral unitaria, la vida media de MAA y la FAA aumentó aproximadamente 3 veces en pacientes con cirrosis hepática, mientras que la vida media de AA y AAA no aumentó en la misma medida. Se debe evitar la administración de grandes dosis en dichos pacientes

Población pediátrica

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

Insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Existen estudios de toxicidad crónica y subcrónica en varias especies animales. Las ratas recibieron de 100 a 900 mg de metamizol por kg de peso corporal por vía oral durante 6 meses. A la dosis más alta (900 mg por kg de peso corporal), se observó un aumento en los reticulocitos y 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 a partir de 300 mg por kg de peso corporal.

Para el metamizol, los resultados contradictorios de los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* están disponibles en los mismos sistemas de prueba.

Los estudios a largo plazo en ratas no dieron indicios de potencial tumorigénico. En dos de los tres estudios a largo plazo en ratas, se observó un aumento en el número de adenomas de células hepáticas en dosis altas.

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

Se observaron efectos embriofetales en conejos a una dosis diaria de 100 mg por kg de peso corporal, que aún no era tóxica para las madres. En ratas, se produjeron efectos embriofetales a dosis en el rango tóxico para la madre. Las dosis diarias superiores a 100 mg por kg de peso corporal provocaron un período de gestación prolongado en ratas y un proceso de parto comprometido con un aumento de la mortalidad en la madre y las crías.

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

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. No hay experiencia de sus efectos en el bebé.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Croscarmelosa sódica.

Estearato de magnesio.

Recubrimiento

Hipromelosa 2910 (6±2 mPa·s)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 8000

Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere *ninguna temperatura especial de conservación*.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC opaco - aluminio o PVC/PE/PVdC opaco - aluminio.

Envases con 6, 10, 20, 30, 50, 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89205

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

Diciembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es

