CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Lisalgil® NF (metamizol sódico)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 1, 2, 5 y 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	M-16-035-N02
Fecha de Inscripción:	29 de febrero de 2016
Composición:	
Cada tableta contiene:	
metamizol sódico	500,00 mg
No se declara en este trámite	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:
Analgésico-antipirético.

Para el tratamiento sintomático de los procesos que cursen con dolor moderado o dolor agudo severo, incluyendo dolor tipo cólico y dolor tumoral. Fiebre alta que no respondan a las medidas terapéuticas generales

Contraindicaciones:
LISALGIL NF® está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a las pirazolonas o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.
- Los pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema; es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos tales como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria).

- Tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).
- Mujeres en período de lactancia (véase la sección “Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).
- Está contraindicado en niños menores de 15 años.

El uso de este producto está contraindicado en el caso de enfermedades hereditarias poco comunes que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto (Véase la sección “Reacciones secundarias y Adversas”).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones hematológicas (como agranulocitosis o pancitopenia)
Este producto contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de shock y agranulocitosis (véase la sección “Reacciones secundarias y adversas”).

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas tales como: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica o pancitopenia; debe suspenderse de inmediato el tratamiento con LISALGIL NF ® y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) debe ser monitoreado hasta que haya vuelto a la normalidad (Ver la sección “Reacciones adversas y efectos secundarios"). La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Todos los pacientes deben ser advertidos sobre consultar al médico inmediatamente si durante el tratamiento con LISALGIL NF ® se presentas signos y síntomas que siguieran discrasia sanguínea (por ejemplo: malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, hemorragia o palidez).

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a LISALGIL NF ® (p. ej., agranulocitosis) también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar ante otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de LISALGIL NF ®, implica un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente al LISALGIL NF ® es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:
- Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema (véase la sección “Contraindicaciones”);
- Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales;
- urticaria crónica;
- Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservadores (p. ej., benzoatos);

Intolerancia al alcohol. Estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado (véase la sección “Contraindicaciones”).

La probabilidad de un choque anafiláctico es mayor en pacientes susceptibles. Por lo tanto, deben tomarse las precauciones necesarias en pacientes con asma o atopia.

Antes de la administración de LISALGIL NF ®, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones anafilactoides, LISALGIL NF ®, debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si LISALGIL NF ®, se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafilactoide a LISALGIL NF ® también tienen un riesgo elevado de presentar un reacción similar con otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones aisladas de hipotensión
LISALGIL NF ®puede causar reacciones hipotensivas (véase la sección “Reacciones secundarias y adversas”). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.
El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- Pacientes con hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos);
- Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. LISALGIL NF ® requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones graves de la piel
Las reacciones potencialmente graves en la piel como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necròlisis Epidérmica Tóxica (TEN) han sido reportadas bajo el tratamiento con metamizol. Si se desarrollan signos y síntomas de SJS o TEN (como erupciones en la piel a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con LISALGIL NF ® debe interrumpirse inmediatamente y nunca ser suministrado de nuevo.

Los pacientes deben ser advertidos sobre los signos y síntomas; así como realizar un monitoreo sobre las reacciones que puedan presentarse en la piel, sobre todo en las primeras semanas del tratamiento.

Sangrado gastrointestinal
Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían recibido una sobredosis de metamizol.

Riesgo en poblaciones especiales
En los pacientes de edad avanzada o de los pacientes con insuficiencia renal o hepática LISALGIL NF ® debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las precauciones n (véase la sección “Dosis y vía de administración”).

Precauciones sobre los excipientes:
Cada tableta de 500 mg contiene 32.7 mg de sodio. Este medicamento contiene 261.6 mg de sodio por dosis máxima recomendada al día para adultos. Esto debe considerarse para aquellos pacientes que tienen una dieta controlada de sodio. Lo anterior debe considerarse para pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias:
No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Si se administra en la dosis recomendada, no es dable esperar que este producto afecte la concentración ni las reacciones. No obstante, como medida de precaución, al menos en el caso de la administración de dosis altas, debe advertirse a los pacientes respecto de la posibilidad de que se produzcan reacciones de deterioro de tales facultades; por lo tanto, los pacientes deben evitar operar maquinaria, conducir vehículos o realizar actividades peligrosas. Esto aplica especialmente en el caso de la combinación del producto con alcohol.

Efectos indeseables:
Trastornos de la sangre y el sistema linfático
- Agranulocitosis (incluso casos fatales) y posterior septicemia (incluso casos fatales).
- leucopenia
- Trombocitopenia

Se presume que se trata de reacciones inmunológicas. La posibilidad de que se produzcan reacciones de este tipo existe aunque el metamizol ya se haya administrado anteriormente sin complicaciones.

Existen indicios que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede incrementarse si se utiliza por más de una semana LISALGIL NF ®. La agranulocitosis se manifiesta en la forma de pirexia, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del aparato genital e inflamación anal. Estos signos pueden ser mínimos en los pacientes tratados con antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es escasa o nula. Se observa una marcada elevación de la tasa de sedimentación eritrocitos; los granulocitos evidencian una reducción considerable o directamente están ausentes. Pueden presentarse valores anómalos en los parámetros de hemoglobina, recuento eritrocitario y recuento plaquetario.

Se recomienda vehementemente discontinuar de inmediato el uso de LISALGIL NF ® y efectuar una consulta médica, sin esperar a que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio, en el caso de observarse un deterioro inesperado en el estado general del paciente, o de presentarse un cuadro febril que no cede o reaparece, o de producirse cambios con dolor en la mucosa de la boca, la nariz y la garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, de la piel y del tejido subcutáneo
- shock anafiláctico, en algunos casos con desenlace fatal, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente luego de la administración por vía parenteral)
- necrólisis epidérmica tóxica
- síndrome de Stevens-Johnson
- asma en pacientes con síndrome asmático por analgésicos

- erupción por fármaco
- erupción maculopapular
- reacciones cutáneas
- hipersensibilidad
- Anemia aplásica, pancitopenia (incluyendo casos fatales).

Las formas leves de estas reacciones (p. ej., reacciones de la piel y las mucosas, como prurito, sensación de ardor, eritema, hinchazón, así como también disnea y trastornos gastrointestinales) pueden dar lugar a reacciones más severas (p. ej., urticaria generalizada, angioedema severo con compromiso de la zona de la laringe, broncoespasmo severo, arritmia, descenso de la presión arterial, en ocasiones con elevación inicial de la presión arterial). Por lo tanto, el uso de LISALGIL NF ® debe discontinuarse de inmediato en el caso de producirse reacciones cutáneas. En el caso de reacciones cutáneas severas, debe efectuarse una consulta médica de inmediato.

Debe iniciarse el tratamiento apropiado tan pronto surjan signos/síntomas de una reacción anafiláctica.

Trastornos cardiacos
- Síndrome de Kaunis

Trastornos vasculares
- shock
- hipotensión

Las reacciones de hipotensión producidas durante el uso o después del mismo pueden estar inducidas por el fármaco, y pueden no necesariamente estar acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Las reacciones de este tipo pueden conducir a un descenso severo de la presión arterial. En el caso de hiperpirexia existe la posibilidad de que se produzca una caída crítica y dependiente de la dosis en la presión arterial, sin ningún otro signo de intolerancia al fármaco.

Trastornos gastrointestinales
- hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios
- falla renal aguda
- anuria
- nefritis intersticial
- oliguria
- proteinuria
- insuficiencia renal
- Cromaturia

La excreción del ácido rubazónico, que es un metabolito inocuo del metamizol, puede causar una coloración roja en la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Posología y método de administración:
Vía de administración: Oral
En principio, debe seleccionarse la dosis más baja para el control del dolor y la fiebre.
LISALGIL NF® Tabletas:
Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1-2 tabletas hasta 4 veces al día.
Las tabletas no deben masticarse, pero deben tomarse con bastante líquido.

Si el dolor persiste o empeora, debe realizarse una consulta médica para determinar la causa de los síntomas.
Este producto medicinal no debe usarse durante períodos prolongados ni en dosis más altas a menos que sea por indicación de un profesional médico o un odontólogo. En el caso de un tratamiento prolongado, deben controlarse los valores hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria).

Pacientes de edad avanzada:
Debe reducirse la dosis en los pacientes de edad avanzada, puesto que en dichos pacientes puede haber un retardo en la eliminación de los metabolitos del metamizol.

Deterioro del estado general y deterioro de la depuración de creatinina:
Debe reducirse la dosis en los pacientes que presenten un deterioro de su estado de salud general y un deterioro de la depuración de la creatinina, ya que la eliminación de los metabolitos del metamizol puede verse demorada.

Insuficiencia de la función renal y hepática:
Dado que la velocidad de eliminación se reduce en presencia de deterioro de la función hepática y renal, en dichos casos debe evitarse la administración de dosis múltiples altas.
No es necesario reducir la dosis si el producto se utiliza sólo por un lapso breve. No existe experiencia en torno al uso prolongado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ciclosporina
El metamizol puede provocar una reducción de las concentraciones séricas de la ciclosporina. Deben controlarse los valores de ciclosporina sérica cuando se utiliza en combinación con LISALGIL NF®.
Alcohol
LISALGIL NF ® y el alcohol pueden tener efectos cruzados.

Metotrexato
La administración concomitante del metamizol con el metotrexato, puede incrementar la toxicidad en sangre de este último, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

Clorpromazina
El uso concomitante de LISALGIL NF ® y clorpromazina puede provocar hipotermia severa.

Ácido acetilsalicílico
El metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran concomitantemente. LISALGIL NF ® debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando ácido acetilsalicílico en dosis bajas como cardioprotector.

Bupropión
Los niveles sanguíneos de bupropión se pueden reducir por el metamizol. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos se administran de forma concomitantemente.

Interacciones adicionales de pirazolona
Las pirazolonas pueden provocar interacciones con los anticoagulantes orales, el captopril, el litio, el metotrexato y el triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y los diuréticos

puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce la magnitud de estas interacciones del metamizol.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:
No han sido reportadas en personas carentes de hipersensibilidad al medicamento.

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:
Se han realizado estudios de toxicidad de dosis únicas y de dosis repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad oral aguda es baja, con valores de LD50 de entre 3127 y 4351 mg/kg para ratones y ratas. Se observó una buena tolerancia gástrica; las erosiones se produjeron únicamente en las ratas que recibieron 1000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también es una posibilidad en los seres humanos en el contexto de una sobredosis. Tras la administración por vía intravenosa, los valores de LD50 fueron 2389 mg/kg en ambas especies. Los signos de toxicidad fueron inicialmente taquipnea y luego sedación y analgesia. Los animales tratados con dosis letales presentaron convulsiones antes del deceso. Las dosis letales usualmente causaron la muerte dentro de un lapso de una hora cuando se administraron por vía parenteral y dentro de un lapso de un día cuando se administraron por vía oral.

Los efectos de la administración subcutánea e intravenosa de metamizol en dosis diarias de 50, 150 o 450 mg/kg durante 4 semanas se estudiaron en las ratas y en los perros. Con 450 mg/kg, se observaron reacciones locales en el lugar de la aplicación de la inyección en ambas especies. También se observó un aumento de los cuerpos de Heinz y reticulocitosis con este nivel de dosis. En los perros, se registraron vómitos ocasionales y aumento de la salivación tras la administración mediante inyección intravenosa de 150 mg/kg, y una reducción de los valores de hematocrito con 450 mg/kg. Se observó una coloración roja en la orina, resultante de la excreción renal de un producto de degradación, el ácido rubazónico. No hubo evidencia morfológica de daño orgánico.

Se realizaron estudios de toxicidad oral de administración crónica (6 meses) en ratas (100, 300 o 900 mg/kg/día) y en perros (30, 100, 300 o 600 mg/kg/día). En los perros, se reportaron vómitos ocasionales con 100 mg/kg, y aumento de la salivación tras la administración de dosis de 300 mg/kg en adelante. El aumento del peso corporal se redujo en las ratas tras la administración de 900 mg/kg y en los perros luego de 600 mg/kg. Se observó una coloración roja en la orina en ambas especies con las dosis más altas. Se observó un aumento de los cuerpos de Heinz y reticulocitosis en las ratas tras la administración de 900 mg/kg y en los perros tras la administración de 300 y 600 mg/kg. Luego de la administración de 600 mg/kg, se registró un descenso de los valores de eritrocitos, hemoglobina y leucocitos en los perros. Fuera de una siderosis hepática en los perros, atribuida a la destrucción de eritrocitos, no se observó ningún cambio morfológico.

En un estudio de teratogénesis en ratas (100, 400 o 800 mg/kg/día), se observó un descenso en el número de fetos y una ligera reducción en el peso medio de las crías con la dosis más alta. No hubo malformaciones.

En un estudio de teratogénesis en conejos (25, 100 o 400 mg/kg/día), la evolución del desarrollo del peso corporal de las madres evidenció un ligero aplanamiento con la dosis más alta. Con 100 y 400 mg/kg, el número de crías se redujo. No hubo malformaciones.

No hubo evidencia de genotoxicidad in vitro ni in vivo.

En un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración efectuado en ratas (1000 o 3000 ppm) [77] y en ratones (400, 1000 o 2500 ppm), no hubo signos que sugirieran un potencial tumorígeno en el caso del metamizol. Tampoco se observó un potencial tumorígeno cuando

las ratas recibieron concomitantemente 1000 o 3000 ppm de metamizol en los alimentos y 1000 ppm de nitrito de sodio en el agua para beber.

En un estudio de carcinogénesis transplacentaria, ratas preñadas recibieron 500 mg/kg de metamizol por sonda nasogástrica y 1000 ppm de nitrito de sodio en el agua para beber. No hubo ningún efecto de carcinogenia transplacentaria.

Fertilidad
No se han realizado estudios clínicos sobre los efectos del metamizol en la fertilidad en los seres humanos. Estudios preclínicos realizados con metamizol no revelaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad.
En un estudio de fertilidad de administración por vía oral en ratas (100, 250 o 625 mg/kg/día), no se observó ninguna influencia sobre la fertilidad de la generación F1 y tampoco ningún cambio en la generación F2.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo
No existen datos adecuados sobre el uso de LISALGIL NF® durante el embarazo. El metamizol atraviesa la barrera placentaria. En los estudios en animales, no hubo signos que sugirieran un efecto teratógeno del metamizol (Véase la sección “Precauciones y Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad”).

Puesto que no existe experiencia suficiente en los seres humanos, LISALGIL NF ® no debe usarse durante el primer trimestre de gestación; durante el segundo trimestre, puede utilizarse únicamente si el beneficio previsto supera claramente los riesgos involucrados.

Si bien el metamizol es apenas un inhibidor leve de la síntesis de prostaglandinas, no puede descartarse la posibilidad de que se produzca una obstrucción prematura del ducto arterial (Botalli) y complicaciones perinatales como resultado de la reducción de la agregación plaquetaria en el niño y en la madre. Por lo tanto, el uso de LISALGIL NF ® está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia
Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. Debe evitarse la lactancia durante el uso de metamizol y durante un lapso de como mínimo 48 horas a partir de la última dosis.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias: NP

Sobredosis:

Síntomas:

Tras una sobredosis aguda, se ha observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, insuficiencia renal/falla renal aguda (p. ej., manifestada como nefritis intersticial) y, en casos más raros, síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.
Tras la administración de dosis muy elevadas, la eliminación del metabolito ácido rubazónico puede dar lugar a una coloración rojiza en la orina.

Terapia:
No existe ningún antídoto específico conocido para el metamizol. Si la administración del metamizol es muy reciente, pueden implementarse medidas para reducir la absorción (p. ej., carbón activado) para tratar de limitar la absorción al organismo. El metabolito principal (4-N-metil-amino-antipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.
El tratamiento de la intoxicación y la prevención de las complicaciones severas pueden requerir de un tratamiento y monitoreo médico intensivo específico y general.

Medidas agudas en el caso de intolerancia severa al fármaco (shock):
Ante la aparición de los primeros signos (p. ej., reacciones cutáneas tales como urticaria y sofocos/rubefacción, inquietud, cefalea, sudoración profusa y náuseas), debe interrumpirse de inmediato la administración.
Debe dejarse colocada una cánula o preparar un acceso venoso. Además de las medidas de emergencia habituales, como inclinar hacia atrás la cabeza y el tronco, mantener permeables las vías aéreas y administrar oxígeno, puede ser necesario administrar simpatomiméticos, expansores de volumen o glucocorticoides.

Propiedades farmacodinámicas, ppropiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):
El metamizol, es el principio activo de la LISALGIL NF®, es un analgésico no narcótico derivado de pirazolona con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no ha sido investigado por completo. Algunos datos indican que el metamizol y el principal metabolito (4-N-metilamino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede lograrse un efecto antiflogístico que puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética

Absorción
Tras la administración por vía oral, el metamizol es hidrolizado rápidamente en los jugos gástricos con la consecuente formación de su metabolito principal, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que se absorbe fácil y rápidamente. Tras la administración por vía oral, el metamizol se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad de 4-MAA en el caso de los comprimidos fue del 85 % - 93 % y en el caso de la administración por vía intramuscular (i.m.) fue del 87 %. Los valores medios de tmáx fueron de 1.2 a 2 horas para la administración por vía oral y de 1,7 horas para la administración por vía i.m.
El consumo concomitante de alimentos no tiene ningún efecto relevante sobre la farmacocinética del metamizol.

Distribución
La unión a las proteínas plasmáticas del 4-MAA es del 58 %. Los demás metabolitos del metamizol se ligan a las proteínas plasmáticas en los siguientes grados: 4-amino-antipirina,

en un 48 %; 4-formilaminoantipirina, en un 18 %; y 4-acetilaminoantipirina, en un 14 % .El metamizol atraviesa la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Metabolismo
El metabolito principal del metamizol, 4-MAA, es posteriormente metabolizado por el hígado mediante un proceso de oxidación y posterior desmetilación seguido de acetilación. Los metabolitos principales del metamizol son: 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). La evaluación de los cuatro metabolitos principales del metamizol indica que el efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio del metamizol puede atribuirse a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación
En los hombres sanos, tras la administración oral e intravenosa, más del 90 % de la dosis se excreta en la orina en un lapso de 7 días. La semivida de eliminación del metamizol radiomarcado es de aproximadamente 10 horas.
En el caso de 4-MAA, las semividas de eliminación terminal para las diferentes vías de administración se ubican en el rango de 2,5 ± 0,06 a 3,2 ± 0,8; para los demás metabolitos principales, la semivida de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas.
En los niños, los metabolitos se eliminan más rápidamente que en los adultos.
En los voluntarios sanos de edad avanzada, la semivida de eliminación de 4-MAA fue significativamente más prolongada y la depuración de 4-MAA fue significativamente menor que en los sujetos jóvenes.
En los pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y de 4-FAA se incrementaron por un factor de aproximadamente 3. En los pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) se ve reducida. Por lo tanto, deben evitarse las dosis altas en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Linealidad/No linealidad
Todos los metabolitos del metamizol presentan una farmacocinética no lineal. Se desconoce la relevancia clínica de este fenómeno. Durante el tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos no reviste mayor importancia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: NP

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2016.