

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DIPIRONA-600
Forma farmacéutica:	Inyección IM, IV (lenta)
Fortaleza:	600 mg/2 mL
Presentación:	Estuche por 100 ampolletas de vidrio ámbar con 2 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) AICA. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-20-020-N02
Fecha de Inscripción:	15 de abril de 2020
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Metamizol sódico	600,0 mg
Metabisulfito de sodio	2,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Dolor agudo posoperatorio o postraumático, dolor cólico.

Fiebre (resistente a otros antitérmicos)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pirazonas.

Antecedentes de reacciones alérgicas (rinitis, urticaria o asma) inducidas por ácido acetilsalicílico u otros AINES (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno).
Antecedentes de agranulocitosis por medicamentos y anemia aplásica.

Infantes menores de 3 meses o con peso inferior a 5 kg, debido a la posibilidad de trastornos de la función renal.

Insuficiencia hepática o renal grave.

Úlcera péptica activa.

Alteración de la función de la médula ósea (p. ej., después del tratamiento con agentes citostáticos) o trastorno de la hematopoyesis.

Porfiria hepática intermitente agudo (riesgo de provocar un ataque de porfiria).

Defecto congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

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

Precauciones:

Embarazo: categoría de riesgo C/D (primer y tercer trimestre, respectivamente). Utilizar en el segundo trimestre solo previa valoración del balance beneficio/riesgo.

Lactancia Materna: se excreta en la leche materna, evitar la lactancia durante 48 h después de su administración.

Niños: debe utilizarse en casos severos y cuando otras medidas hayan resultado ineficaces o el paciente sea intolerante a otros agentes antipiréticos. Deberá administrarse durante períodos cortos. Se recomienda estricto control clínico en niños menores de 1 año.

Adulto mayor: vigilar efectos adversos. DH y DR: requiere ajuste de dosis.

Asma crónica: reacciones de broncoespasmo.

Situaciones de colapso circulatorio (HTA, IMA): puede agravarse, por hipotensión y taquicardia. Deficiencia de G6PD: aumenta el riesgo de hemólisis.

Porfiria: exacerba la enfermedad. Ante la aparición de fiebre, ulceración bucal o cualquier otro síntoma premonitorio de agranulocitosis se deberá suspender de inmediato el tratamiento y realizar un hemograma.

Cuando se use de forma ininterrumpida y prolongada, deberán realizarse controles hemáticos periódicos.

Todo paciente que ingiere este medicamento debe conocer que ante la aparición de fiebre, angina y/o ulceraciones bucales debe existir una detención inmediata del medicamento.

La presencia de agranulocitosis necesita el tratamiento en el medio hospitalario.

No administrar por tiempo prolongado.

Reacciones de hipotensión aisladas.

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

Si la inyección intravenosa se administra rápidamente.

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

En pacientes con fiebre alta.

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

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

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

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

Deterioro hepático inducido por fármacos.

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

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

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

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pancitopenia

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

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

Agranulocitosis

La agranulocitosis inducida por metamizol es un trastorno inmunoalérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pero pueden ser graves, potencialmente mortales o incluso mortales.

Son independientes de la dosis y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe informar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y consultar a su médico si desarrollan alguno de los siguientes síntomas que pueden estar relacionados con neutropenia: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, úlceras en la cavidad bucal.

En caso de neutropenia ($< 1\ 500$ neutrófilos/mm³), el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y debe realizarse un hemograma completo de inmediato. El hemograma debe vigilarse hasta que se restablezcan los valores normales.

Reacciones cutáneas graves

Las reacciones cutáneas potencialmente mortales notificadas relacionadas con la administración de metamizol incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos y síntomas indicativos de SSJ o NET (como empeoramiento de la erupción cutánea, a menudo con ampollas y lesiones mucosas), el

tratamiento con metamizol debe retirarse inmediatamente y no debe reiniciarse en ningún momento.

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

Shock anafiláctico

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

Los siguientes pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar reacciones anafilactoide graves al metamizol:

Pacientes con asma inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos del tipo urticaria-angioedema.

Pacientes con asma bronquial, especialmente con rinitis polipoidea concomitante.

Pacientes con urticaria crónica.

Pacientes con hipersensibilidad al alcohol, es decir, pacientes que reaccionan incluso a pequeñas cantidades de alcohol con estornudos, lagrimeo y enrojecimiento facial significativo. La intolerancia al alcohol puede ser un síntoma de un síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado.

Pacientes con hipersensibilidad a colorantes (p. ej., tartrazina) o conservantes (p. ej., benzoatos).

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

Advertencias especiales: Contiene Metabisulfito de sodio, puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo).

Efectos indeseables:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Raras: anemia aplásica, pancitopenia, incluyendo casos mortales, leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones se consideran reacciones de naturaleza inmunológica. Pueden ocurrir, aunque se haya utilizado el medicamento muchas veces antes sin complicaciones.

Reacciones de hipersensibilidad, rash cutáneo, urticaria, conjuntivitis, irritación de mucosa del tracto respiratorio y ataque de asma), reacción anafiláctica y disnea (más frecuentes por vía parenteral; no son dosis-dependiente

Muy raras: síntomas típicos de agranulocitosis que incluyen cambios inflamatorios en las membranas mucosas (p. ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta, fiebre (que persiste o reaparece). En pacientes que toman antibióticos, los síntomas típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos, no está relacionada con la dosis y puede ocurrir debido a la ingestión de una dosis mínima, por ejemplo, una tableta, de ahí que sea imprevisible. En estos casos debe discontinuarse la medicación inmediatamente.

La sedimentación de eritrocitos aumenta considerablemente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es leve o inexistente. Los síntomas típicos de

trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y la aparición de petequias en la piel o las membranas mucosas.

En pacientes con fiebre alta y/o después de una inyección demasiado rápida puede existir descenso de la tensión sin signos de hipersensibilidad, que es dependiente de la dosis.

Trastornos renales y urinarios.

Muy raras: empeoramiento de la insuficiencia renal.

Frecuencia no conocida: nefritis intersticial.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Raras: erupción

Frecuencia no conocida: exantema fijo medicamentoso, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell.

Trastornos vasculares.

Frecuencia no conocida: reacciones de hipotensión aisladas.

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

Trastornos hepatobiliares.

Frecuencia no conocida: daño hepático inducido por fármacos, incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Frecuencia no conocida: reacciones en la zona de inyección

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

Posología y modo de administración:

Vía parenteral (IM y IV),

Adultos: 0,5-1 g por dosis.

Niños: 10-12 mg/kg por dosis.

Supresión de manifestaciones clínicas inflamatorias y alérgicas dosis inicial 0,5 – 20 mg; en niños 200 – 500 µg/kg día.

Adultos y jóvenes a partir de los 15 años: 1 ampolleta (600 mg) cada 6-12 horas por vía intramuscular.

Niños y lactantes: en caso de ser absolutamente necesaria la administración parenteral durante el primer año de vida sólo puede emplearse la vía intramuscular utilizando una jeringuilla graduada para administrar la dosis precisa según criterio médico, en caso de una sobredosis de metamizol, debe acudir al médico inmediatamente, toda vez que puede ser eliminado mediante Hemodiálisis o hemoperfusión. El tratamiento deberá ser sintomático de soporte.

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

Poblaciones especiales.

Trastornos hepáticos y renales

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

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

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

La forma inyectable se debe administrar únicamente por vía intravenosa o intramuscular profunda.

Dosis diaria Definida 3 g.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Clorpromazina: puede producirse hipotermia severa si se administran de forma concomitante. Ciclosporina: disminuye su concentración.

Alcohol: incrementa el efecto de la dipirona.

Anticoagulantes cumarínicos: riesgo de hemorragia por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

Potencia en dosis elevadas, los efectos de algunos depresores del SNC.

Metotrexato: posible potenciación de su toxicidad por disminución de su aclaramiento renal.

Especialmente pacientes de edad avanzada. Se debe evitar la administración de esta combinación de fármacos.

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

Puede provocar interferencias con los resultados de las pruebas de laboratorio (valores bajos falsos) que usan la reacción de Trinder o similar a Trinder (p. ej., creatinina sérica, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que toman metamizol.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Categoría de riesgo C/D (primer y tercer trimestre, respectivamente). Utilizar en el segundo trimestre solo previa valoración del balance beneficio/riesgo. Categoría de riesgo C durante el embarazo.

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)

En caso de uso accidental de metamizol durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

El metamizol atraviesa la barrera placentaria.

En animales, metamizol provocó toxicidad para la reproducción, pero no efectos teratógenos.

Lactancia:

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Sobredosis:

Síntomas de sobredosis.

Después de una sobredosis aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, insuficiencia renal/fallo renal agudo (p. ej. debido a nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial (a veces puede derivar en shock), incluso arritmias cardíacas (taquicardia). Después de administrar dosis muy altas, 8 de 10 la excreción de un metabolito inocuo (ácido rubazónico) puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento de sobredosis.

No se conoce ningún antídoto específico para el metamizol. Inmediatamente después del uso, se puede intentar limitar aún más la absorción sistémica del fármaco mediante medidas de desintoxicación primaria (p. ej., lavado gástrico) o medidas destinadas a limitar la absorción (p. ej., carbón activado).

El metabolito principal de metamizol, 4 N-metilaminoantipirina, puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N02BB02.

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema nervioso, N02: Analgésicos, N02B: Otros analgésicos y antipiréticos, N02BB: Pirazolonas.

Mecanismo de acción:

Es un derivado pirazolónico, que posee propiedades antipiréticas, antitérmicas, analgésicas y antiinflamatorias relacionadas en parte con su capacidad para inhibir las prostaglandinas. La dipirone ejerce su efecto terapéutico en el SNC (encéfalo y médula espinal) y a nivel

periférico (nervios, sitio de inflamación). En el SNC, activa las neuronas de la sustancia gris periacueductal, produce una señal que inhibe la transmisión del estímulo nociceptivo proveniente de la médula espinal. Interfiere con la participación del glutamato en la nocicepción a nivel central e inhibe la producción de prostaglandinas. Además de las acciones de la dipirona en la región supraespinal, sobre las neuronas que envían información a la médula para inhibir la transmisión del estímulo doloroso, también tiene acciones directas sobre las neuronas espinales. Los mecanismos de acción implicados en este efecto son probablemente el aumento de la síntesis de óxido nítrico y una interferencia con los efectos nociceptivos del glutamato. A nivel periférico ejerce su efecto analgésico también por estimulación de la síntesis de óxido nítrico, a partir de L-arginina. Además presenta acción inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas, que si bien no es tan manifiesta como en el SNC, contribuye al efecto analgésico global. La dipirona posee un efecto antiespasmódico mediante una inhibición directa sobre el músculo liso periférico, que disminuye su excitabilidad. Este efecto también se deriva en parte de un aumento del óxido nítrico, que estimula la producción de GMP cíclico intracelular, lo cual implica un efecto relajante para el músculo liso. Del mismo modo se ha observado una acción inhibitoria de la dipirona sobre las neuronas que inervan las estructuras con músculo liso, que inhibe la liberación de los mediadores. Este efecto antiespasmódico se ha visto incluso en el esfínter de Oddi. Su evidente efecto antipirético se basa en la inhibición de prostaglandinas a nivel central. Además, tiene una acción de inhibición de la síntesis y/o liberación de pirógeno endógeno (interleuquina-1). El metamizol no solo es capaz de disminuir la temperatura corporal, también protege del daño neuronal causado por la fiebre alta y prolongada. Su acción antitérmica es por influencia sobre el centro termorregulador en el hipotálamo, que favorece la termólisis mediante los mecanismos de irradiación, convección y evaporación. La dipirona tiene efecto antiinflamatorio que se deriva de su inhibición de prostaglandinas proinflamatorias a nivel periférico, de la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos en el sitio de inflamación e inhibición de los factores proinflamatorios de los macrófagos. En las dosis usadas terapéuticamente predominan sus efectos analgésico, antipirético y antiespasmódico sobre el efecto antiinflamatorio.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Se hidroliza a los metabolitos activos 4-metilaminoantipirina y 4-aminoantipirina y a la molécula inactiva 4-formilaminoantipirina. Alcanza una concentración máxima de 1 a 1,5 h por vía intramuscular. La vida media de eliminación es alrededor de 7 h y los metabolitos son totalmente eliminados en la orina: 71 % de la dosis administrada son encontrados o reconocidos entre las 0 y 24 h, así como 18 % entre 24 y 48 h.

La excreción del fármaco y sus metabolitos luego de una dosis única se realiza fundamentalmente por riñón (96%), el resto es excretado con las heces. En orina puede aparecer ácido rubazónico, responsable de la coloración rojiza que a veces se observa.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2025.