

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METAMIZOL SODICO
Forma farmacéutica:	Solución Inyectable IM, IV
Fortaleza:	300 mg/mL
Presentación:	Estuche por 5 bodejas por 5 ampulas de vidrio ámbar con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, Maharashtra, India.
Fabricante, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, Maharashtra, India.
Número de Registro Sanitario:	072-19D2
Fecha de Inscripción:	3 de septiembre de 2019
Composición:	
Cada mL contiene:	
Metamizol sódico	300,0 mg
Alcohol bencílico	2,0 L
Metabisulfito de sodio	1,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Como analgésico:

Metamizol Sódico, por vía intravenosa, se indica para el alivio de dolores agudos y severos cuando el tratamiento oral no es factible o conveniente, como en dolor post-operatorio o post-traumático, cólico renal o biliar y dolor asociado a enfermedades malignas.

Como antipirético:

Este medicamento por vía intramuscular, se indica para bajar la fiebre en situaciones con peligro para la vida, cuando no se logra por otros medios. Los pacientes hipertérmicos en condición crítica, que no estén hospitalizados, pueden tratarse también bajo supervisión médica cerrada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras pirazonas o pirazolidinas (por ejemplo, incluyendo a pacientes que han reaccionado una agranulocitosis tras la utilización de estas sustancias).

Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria/angioedema, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide (urticaria, rinitis y angioedema), los cuales presentan sensibilidad a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Alteraciones de la función de la médula ósea (por ejemplo, después de quimioterapia) o enfermedades del sistema hematopoyético.

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

Hipotensión existente y situación circulatoria inestable.

No se dispone de datos en la seguridad de su uso en neonatos y niños hasta 3 meses o peso menor de 5 kg.

Niños (de 3 meses a 1 año) con respecto a la inyección intravenosa.

Contiene alcohol bencílico, no administrar en niños menores de tres años

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Este medicamento contiene metamizol, derivado de la pirazona y presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son poco frecuentes pero que pueden poner en riesgo la vida.

Los pacientes que han mostrado una reacción anafiláctica u otra reacción inmunológica (agranulocitosis) a la dipirona, tienen también un riesgo especial a reaccionar del mismo modo con otras pirazonas y pirazolidinas.

Agranulocitosis:

Si aparecen indicios de agranulocitosis o trombocitopenia, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metamizol. No se puede esperar por los resultados de las pruebas de laboratorio para interrumpir el tratamiento.

Pancitopenia:

Si ocurre pancitopenia, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y monitorearse el conteo de sangre completo hasta que se normalice.

Todos los pacientes deben informarse de que deben consultar al médico inmediatamente si hay indicios o síntomas que indiquen la ocurrencia de discrasias sanguíneas durante el tratamiento (ej.: malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangramientos y palidez).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides:

En la decisión de la vía de administración del medicamento debe tenerse en cuenta que la administración parenteral de dipirona se asocia con un incremento en el riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

En los siguientes grupos de pacientes, el riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves al metamizol es claramente más elevado:

Síndrome de asma por analgésicos o con intolerancia a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema.

Asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales.

Urticaria crónica.

Intolerancia a colorantes (por ejemplo: tartracina) y/o conservantes (por ejemplo, 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 por analgésicos no diagnosticado anteriormente.

Puede ocurrir shock anafiláctico, principalmente en pacientes sensibles. Se indica especial precaución en el caso de administración a pacientes con asma o con una reacción alérgica.

Reacciones graves de la piel:

Se han reportado reacciones de la piel con peligro para la vida como Síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET) durante el uso de dipirona. Si hay indicios o síntomas de SSJ o desarrollo de NET (tales como erupción progresiva de la piel, con frecuencia con ampollas o lesiones de la mucosa), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con dipirona y no debe reintroducirse.

Los pacientes deben ser alertados a los indicios y síntomas y se monitorean cerradamente para las reacciones de la piel, especialmente en la primera semana de tratamiento.

Reacciones aisladas de hipotensión:

Dipirona puede provocar reacciones hipotensivas. Estas reacciones posiblemente están relacionadas a la dosis.

Hay más probabilidad en el caso de la administración parenteral que con la entérica. El riesgo de tales reacciones es también más alto en:

El caso de inyección intravenosa demasiado rápida.

Pacientes con hipotensión pre-existente, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o paro circulatorio incipiente (ej.: pacientes con infarto del miocardio o heridas múltiples).

Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, se necesitan el análisis cuidadoso de la indicación y el monitoreo cerrado en estos pacientes.

Pueden necesitarse medidas preventivas (ej.: estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de reacciones hipotensoras.

La dipirona puede usarse solo con la vigilancia cuidadosa de los parámetros hemodinámicos en los pacientes en quienes tiene que evitarse a toda costa un fallo de la presión sanguínea, ej.: en cardiopatía coronaria grave o estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

Los riesgos deben pesarse cuidadosamente contra los beneficios y tomar las precauciones necesarias antes de que el metamizol se use en pacientes con disfunción renal o hepática.

Contiene metabisulfito, puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

Efectos indeseables:

Las incidencias de reacciones adversas se basan en las siguientes categorías:

Muy comunes (> 1/10), comunes (> 1/100 a < 1/10), poco comunes (> 1/1000 a < 1/100), raras (> 1/10000 a < 1/1000) y muy raras (< 1/10000), no conocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Rara: Leucopenia

Muy raras: Agranulocitosis (incluyendo de consecuencias fatales) y trombocitopenia.

No conocida: Anemia aplàstica y pancitopenia (incluyendo de consecuencias fatales).

Estas reacciones pueden ocurrir incluso cuando ya se haya utilizado metamizol con anterioridad, sin que se hayan presentado complicaciones.

Existen indicaciones ocasionales de que se puede incrementar el riesgo de agranulocitosis cuando el Metamizol sódico se usa por más de 1 semana. Esa reacción no depende de la dosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Los signos típicos de agranulocitosis incluyen fiebre alta, resfriados, dolor de garganta, dificultades en la deglución y lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngeas, anorrectales o genitales). En pacientes que reciben antibióticos estos signos pueden ser mínimos. La velocidad de sedimentación globular se incrementa considerablemente, mientras que el tamaño de los nódulos linfáticos o del bazo no aumenta o aumenta sólo ligeramente, los granulocitos se reducen considerablemente o están completamente ausentes. Por lo general, pero no invariablemente, los valores de hemoglobina, glóbulos rojos y plaquetas son normales.

La discontinuación inmediata es crucial para la recuperación. Por lo tanto, se recomienda estrictamente que se descontinúe el tratamiento inmediatamente sin esperar los resultados del diagnóstico de las investigaciones del laboratorio si ocurre un empeoramiento inesperado del estado general del paciente, fiebre persistente o recurrente, o si se observan cambios dolorosos de las mucosas, particularmente de la boca, nariz y garganta.

En caso de pancitopenia, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y monitorearse el conteo de sangre completo hasta que se normalice.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Reacciones anafilácticas o anafilactoides*

Muy raras: Síndrome de asma inducido por analgésicos. En pacientes con Síndrome de asma inducido por analgésicos, las reacciones de intolerancia aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

No conocidas: Shock anafiláctico*

* Estas reacciones pueden presentarse inmediatamente después de la administración parenteral. En casos muy raros pueden ser graves y con riesgo para la vida, en ocasiones fatales. Estas reacciones pueden ocurrir aunque ya se haya utilizado metamizol en otras ocasiones sin complicaciones.

Ellas pueden desarrollarse durante la inyección o inmediatamente después de la administración, pero también aparecen algunas horas más tarde. Sin embargo, suelen presentarse durante la primera hora después de la administración.

Las reacciones más leves se manifiestan habitualmente como síntomas en piel y mucosas (por ejemplo, prurito, quemazón, rubefacción, urticaria e inflamación), disnea y, con menor frecuencia, molestias gastrointestinales. Dichas reacciones leves pueden progresar hasta formas graves con urticaria generalizada, angioedema grave (también en la zona de la laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, hipotensión (algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial) y shock circulatorio.

Por lo tanto, si ocurren reacciones de la piel, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

Trastornos circulatorios:

No conocido: Síndrome Kounis.

Trastornos vasculares

Poco comunes: Reacciones de hipotensión durante y después del uso, las cuales pueden tener una casusa farmacológica y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica o anafilactoide. Una reacción de este tipo puede conducir a fallo, que puede ser serio, en la presión arterial. La inyección intravenosa rápida incrementa el riesgo de una reacción de hipotensión.

En caso de fiebre alta, puede haber también un fallo crítico de la presión sanguínea relacionada a la dosis, sin signos adicionales de una reacción de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales:

No conocido: Se han reportado casos de sangramiento gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco comunes: Erupciones por fármacos.

Raras: Rash (ej: exantema máculo-papular).

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell.

Trastornos urinarios y renales:

Muy raras: Empeoramiento agudo de la función renal, involucrando muy raramente proteinuria, oliguria o anuria, y/o insuficiencia renal aguda; nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Puede ocurrir dolor en el sitio de la inyección y puede haber reacciones locales, muy raramente igual a flebitis.

Se ha observado en ocasiones una coloración roja que puede deberse a presencia en baja concentración del metabolito inofensivo de metamizol: ácido rubazónico.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Uso I.M. e I.V.

Dosis: La dosis depende de la severidad del dolor o fiebre y la sensibilidad de reacción del individuo al metamizol. Fundamentalmente, deben seleccionarse las dosis más bajas en el control del dolor y la fiebre.

En la fiebre, por lo general, una dosis de 10 mg de metamizol por kg de peso corporal es la adecuada en niños.

Un claro efecto puede esperarse de 30 a 60 minutos después del uso oral y 30 minutos después de la administración parenteral.

Para niños y adolescentes hasta 14 años, la dosis única es de 8 a 16 mg/kg de peso corporal. Adultos y jóvenes de 15 años o más (> 53 kg) puede darse hasta 1000 mg por dosis única. En caso de eficacia inadecuada puede darse la dosis única hasta 4 veces al día, dependiendo de la dosis diaria máxima.

Las dosis recomendadas y dosis diaria máxima se muestran en la tabla de dosis siguiente:

La dosis única dada usualmente por vía parenteral es de 6 a 16 mg de metamizol por kg de peso corporal. Metamizol sódico en niños de 3 meses a 1 año, sólo se administra por vía intramuscular.

La dosis parenteral de más de 1 g no debe darse, a menos que sea indicada estrictamente.

Edad (Peso corporal)	Dosis única
De 3 a 11 meses (de 5 a 8 kg)	De 50 a 100 mg de metamizol sódico sólo I.M.
De 1 a 3 años (de 9 a 15 kg)	De 100 a 250 mg de metamizol sódico
De 4 a 6 años (de 16 a 23 kg)	De 150 a 400 mg de metamizol sódico
De 7 a 9 años (de 24 a 30 kg)	De 200 a 500 mg de metamizol sódico
De 10 a 12 años (de 31 a 45 kg)	De 250 a 500 mg de metamizol sódico
De 13 a 14 años (de 46 a 53 kg)	De 400 a 900 mg de metamizol sódico
Adultos y jóvenes de 15 años (> 53 kg)	De 500 a 1 000 mg de metamizol sódico

* Puede incrementarse la dosis única, si es necesario, a 2 500 mg de metamizol sódico y la dosis diaria a 5 000 mg de metamizol sódico.

Pacientes geriátricos:

La dosis debe reducirse en ancianos, ya que puede retrasarse la eliminación de los productos del metabolismo del metamizol sódico.

Daño de la salud en general y aclaramiento de creatinina reducido:

En pacientes con daño de la salud en general y aclaramiento de creatinina reducido, la dosis debe reducirse debido a que puede retrasarse la eliminación de los productos del metabolismo del metamizol sódico.

Daño de la función renal o hepática:

Debido a que la velocidad de eliminación se reduce en pacientes con daño de la función renal o hepática, deben evitarse dosis altas repetidas. Use solo a corto plazo y no es necesario reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

Modo de administración:

El modo de administración depende del efecto terapéutico deseado y la condición del paciente. En muchos casos la administración oral es la adecuada para alcanzar un efecto satisfactorio. Si es necesario el efecto rápido o si la administración oral o rectal no es la indicada, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular de metamizol sódico. Cuando se realiza la elección del método de administración del medicamento debe tenerse en mente que la administración parenteral del medicamento se asocia con un incremento en el riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Metamizol sódico se inyecta por vía intravenosa o intramuscular, pero en niños de 3 a 11 meses solo se usa la vía intramuscular. La inyección I.M. debe darse siempre en una solución a temperatura corporal.

En vista de la posibilidad de incompatibilidad, no debe inyectarse o infundirse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular e intravenosa.

Duración de la administración:

La duración de la administración depende de la naturaleza y severidad de la enfermedad. Durante tratamientos a largo plazo con este medicamento, deben realizarse conteos sanguíneos regulares, incluyendo conteos diferenciales.

Precauciones de seguridad para la inyección:

Una dosis única por más de 1 000 mg de metamizol sódico requiere particularmente cuidadosa verificación de la indicación, debido a que se sospecha que disminuciones críticas no alérgicas en la presión arterial están relacionadas a la dosis.

Para la administración parenteral de Metamizol sódico, el paciente debe estar acostado en reposo y monitoreado cerradamente por el personal médico.

Para minimizar el riesgo de una reacción de hipotensión y para asegurar que la inyección puede interrumpirse al primer síntoma de una reacción anafiláctica o anafilactoide, la inyección intravenosa debe suministrarse muy lentamente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El metamizol puede causar una disminución de la concentración sérica de ciclosporinas. Es por eso que debe controlarse cuando las ciclosporinas se administran conjuntamente con metamizol.

Si la dipirona se coadministra con clorpromacina puede ocurrir hipotermia grave.

La administración concomitante de dipirona con metotrexato puede potenciar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en pacientes geriátricos, por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

La administración concomitante con aspirina puede reducir su efecto en la agregación plaquetaria. Por lo tanto, la dipirona debe usarse con precaución en pacientes que están tomando bajas dosis de aspirina para la cardioprotección.

Los niveles plasmáticos de bupropion pueden reducirse por la dipirona. Es por ello, que se indica precaución para la administración concomitante de dipirona y bupropion.

Se conoce que pueden ocurrir interacciones de las sustancias tipo pirazolonas con los anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno, así como cambios en la eficacia de los antihipertensivos y diuréticos.

No se conoce hasta qué punto la dipirona tiene estas interacciones.

Posible interacción entre la dipirona:

1-Creatinina enzimática, 2. Colesterol, 3. Triglicéridos, 4. Ácido úrico, 5. Lactasa y 6. Lipasa.

Los resultados de la posible interacción son significativamente menores que los valores reales en pacientes tratados con dipirona con anterioridad a la realización de los ensayos anteriores.

Debido la posibilidad de incompatibilidades este medicamento no debe inyectarse o infundirse mezclado con otros.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay datos suficientes para la utilización de metamizol en embarazadas. La dipirona atraviesa la barrera placentaria. Este medicamento no muestra ningún efecto teratogénico en estudios con animales.

Como no se dispone de suficientes datos en humanos, la dipirona debe usarse durante el embarazo solo después de la valoración médica de riesgo-beneficio.

Aunque el metamizol es solamente un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no puede excluirse la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso y de

complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria tanto del neonato como de la madre. Por tanto, el uso de metamizol en el tercer trimestre del embarazo (después de la semana 28) debe limitarse a los casos que no responden al uso de paracetamol y usado a la dosis efectiva más baja.

Lactancia:

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. El uso de la dipirona debe limitarse a los casos que no responden al uso de paracetamol o ibuprofeno.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

En el intervalo de dosis recomendadas, no se conoce ningún efecto adverso sobre la capacidad de concentración y de reacción. Sin embargo, por lo menos en el caso de administración de dosis altas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y debe evitarse utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

Sobredosis:

En el contexto de una sobredosificación aguda, se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, debida a una nefritis intersticial) y, en muy raras ocasiones, síntomas del sistema nervioso central (vértigo, somnolencia, coma, convulsiones) e hipotensión, incluso shock y taquicardia).

Después de administrar dosis muy altas, la excreción de un metabolito inocuo (ácido rubazónico) puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento:

No se conoce ningún antídoto específico para la dipirona. El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación, al igual que la prevención de complicaciones graves, puede requerir seguimiento y cuidado intensivo general y especial.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Analgésicos; otros analgésicos y antipiréticos; pirazonas.

Código ATC: N02BB02

Mecanismo de acción:

La Dipirona es un derivado de la pirazolona, que posee efectos analgésicos y antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Los resultados de algunos estudios muestran que la dipirona y su principal metabolito (4- N-metilaminoantipirina) probablemente tienen un mecanismo de acción central y además periférica.

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

Después de la administración oral, la dipirona se hidroliza completamente a su farmacológicamente activo, 4 – N- metilaminoantipirina (MAA). La biodisponibilidad de MAA es de aproximadamente 90 % y es un tanto más alta después de la administración oral que de la parenteral. No hay influencia relevante en la cinética de la dipirona cuando se toma con alimentos.

Su eficacia clínica se basa principalmente en MAA, y a un cierto alcance también en el metabolito 4- aminoantipirina (AA). Los valores bajo la curva (AUC) para AA son aproximadamente de 25 % de los valores AUC para MAA.

Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4- N- formilaminoantipirina (FAA) parecen ser farmacológicamente inactivos.

Debe notarse que todos los metabolitos no tienen farmacocinéticas lineales, se desconoce si este fenómeno tiene alguna importancia clínica. La acumulación de metabolitos es de poca importancia en un tratamiento a corto plazo.

Dipirona atraviesa la placenta y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

La unión de MAA a la proteína del plasma es de 58 %, para AA 48 %, para FAA de 18 % y para AAA de 14 %.

La semivida plasmática después de la administración intravenosa es aproximadamente de 14 minutos. Alrededor del 96 % de la dosis radiomarcada se recupera en la orina después de la administración intravenosa y aproximadamente el 6 % en las heces. Después de una dosis única, el 85 % de los metabolitos excretados en la orina pueden identificarse.

3 ± 1 % de ellos fueron MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA y 2 ± 4 % FAA. El aclaramiento renal en ml/min después de una dosis única de 1 g de dipirona fue 5 ± 2 % para MAA, 38 ± 13 % para AA, 61 ± 8 % para AAA y 49 ± 5 % para FAA. Las semividas plasmáticas correspondientes, en horas, fueron $2,7 \pm 0,5$ % para MAA; $3,7 \pm 1,3$ % para AA; $9,5 \pm 1,5$ % para AAA y $11,2 \pm 1,5$ % para FAA.

Los metabolitos de la dipirona muestran comportamientos similares después de la inyección intramuscular.

Población geriátrica:

El AUC aumenta de 2 a 3 veces, en el tratamiento de los ancianos. Después de una dosis única, la semivida de MAA y FAA se triplica en pacientes con cirrosis hepática, mientras que la semivida de AA y AAA no aumenta a la misma extensión. Deben evitarse las dosis altas en estos pacientes.

Disfunción renal:

Los datos disponibles de pacientes con daño de la función renal muestra una velocidad de eliminación reducida para algunos metabolitos (AAA y FAA). Deben evitarse las dosis altas en estos pacientes.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de septiembre de 2019.