



## **DIPRIEX**

**METAMIZOL SÓDICO 2,5g + N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA 0,02g**

**SOLUCIÓN INYECTABLE**

### **1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**

#### **DIPRIEX**

METAMIZOL SÓDICO 2,5g + N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA 0,02g

SOLUCIÓN INYECTABLE

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada Ampolla de 5mL contiene:

Metamizol sódico..... 2,5g

N- Butil Bromuro de Hioscina..... 0,02g

Excipientes..... C.S.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1

### **3. INFORMACIÓN CLÍNICA**

#### **3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Este medicamento está indicado en adultos para el tratamiento sintomático del dolor agudo intenso post-operatorio o post-traumático. Dolor intenso de tipo cólico.

#### **3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de Administración:** Intramuscular, Intravenosa.

La administración del medicamento por vía intravenosa lenta o intramuscular (ver “forma de administración”, más abajo en esta sección) se reserva a casos de espasmo con dolor intenso, como por ejemplo casos de cólico biliar o renal, mientras que las formas farmacéuticas de administración oral deben usarse en caso de dolor de moderado a intenso, de menor intensidad.

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

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y a medida que éstos desaparezcan deberá disminuirse la dosis y posteriormente suspenderse la medicación.

No debe utilizarse este medicamento durante un largo periodo de tiempo ni a dosis mayores sin la prescripción de un médico o dentista.



## **Dosis**

### *Adultos:*

Puede administrarse una dosis única parenteral de metamizol de 500-1 000 mg hasta 4 veces al día en intervalos de 6-8 horas, lo que supone una dosis máxima diaria de 4 000 mg. Sin embargo, en caso necesario, se podría administrar una dosis única parenteral de 2 500 mg de metamizol y una dosis máxima diaria de 5 000 mg de metamizol.

El efecto del medicamento suele aparecer 30 minutos después de la administración parenteral. Para minimizar el riesgo de una reacción de hipotensión, la inyección intravenosa se debe administrar muy lentamente.

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes (menores de 18 años) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en estos pacientes.

No debe administrarse a niños menores de 12 meses de edad.

### *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 renal y hepática*

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 en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

## **Forma de administración**

El medicamento solo debe administrarse vía parenteral mediante inyección intravenosa lenta de 5 minutos como mínimo. El paciente debe estar en posición supina. Diprix Solución Inyectable puede administrarse por inyección intramuscular profunda, pero en ningún caso por vía subcutánea. La administración intraarterial inadvertida puede producir necrosis del área vascular distal. La solución debe calentarse a la temperatura corporal antes de la inyección.

Cuando se utiliza la administración parenteral se debe disponer de un equipo adecuado para el tratamiento de los casos de shock que se presentan raramente.

La causa más frecuente del descenso crítico de la presión arterial y del shock es la excesiva velocidad de inyección. Por lo tanto, la inyección intravenosa debe administrarse lentamente (no más de 1 mL por minuto) con el paciente en posición supina. Deben controlarse la tensión arterial, el ritmo cardiaco y la respiración. En base a la presunción de que el descenso de la presión arterial de tipo no alérgico es dependiente de la dosis, debe considerarse con especial precaución la administración de dosis mayores de 1 g de metamizol.



La solución inyectable puede mezclarse o diluirse con glucosa 50 mg/mL (5%), solución salina 9 mg/mL (0,9%) o solución lactato Ringer. Debido a que este tipo de mezcla solo es estable durante un corto periodo de tiempo, la solución diluida debe administrarse inmediatamente.

**Advertencia:**

Dipirex Solución Inyectable debe administrarse únicamente por vía intravenosa o intramuscular. La administración intraarterial inadvertida puede producir necrosis del área vascular distal.

Con la inyección intramuscular debe observarse cuidadosamente la siguiente técnica:

Punto de inyección: Sólo en el cuadrante superior, exterior de la nalga.

Dirección: Sagitalmente y dirigida hacia la cresta ilíaca.

Profundidad: Una aguja lo suficientemente larga para asegurar que la inyección alcanza el músculo.

Debido a la posibilidad de incompatibilidades, este medicamento no debe mezclarse con otros en la misma jeringa (ver sección 5.2).

### 3.3 CONTRAINDICACIONES

Dipirex Solución Inyectable está contraindicado en:

- pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas.
- pacientes con hipersensibilidad conocida a pirazolona o pirazolidinas (p. ej. metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazola o fenilbutazona) o a N-Butil Bromuro de Hioscina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Esto incluye pacientes que hayan presentado, por ejemplo, una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.
- 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 en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- 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)
- glaucoma
- hipertrofia de próstata con retención urinaria
- estenosis mecánica del tracto gastrointestinal
- íleo paralítico u obstructivo
- taquicardia
- megacolon
- miastenia gravis
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 3.6)



- niños menores de 12 meses de edad
- pacientes con hipotensión arterial y estado circulatorio inestable preexistentes
- pacientes en tratamiento con medicamentos anticoagulantes vía inyección intramuscular, debido a que puede producirse un hematoma intramuscular. En estos pacientes, puede utilizarse la vía intravenosa.
- inyección subcutánea (ver sección 3.2)
- inyección intrarterial (ver sección 3.2 y 3.4)
- En caso de enfermedades hereditarias raras que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del medicamento (ver sección 3.4).

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Dolor abdominal de origen desconocido

En caso de que el dolor abdominal grave y de origen desconocido persista o empeore, o se presente con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las defecaciones, dolor abdominal con la palpación, disminución de la tensión arterial, desmayo o presencia de sangre en heces, debe investigarse la causa de los síntomas.

#### Reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis o pancitopenia)

Dipirrex Solución Inyectable contiene metamizol, derivado de la pirazolona, que presenta riesgo de causar agranulocitosis, lo cual es raro pero puede poner en riesgo la vida (ver sección 3.8).

Si aparecen signos clínicos de reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia o pancitopenia), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Dipirrex Solución Inyectable y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que vuelva al nivel normal (ver sección 3.8). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Debe advertirse a todos los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si durante el tratamiento con Dipirrex Solución Inyectable aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo, malestar general, infección, fiebre persistente, contusiones, sangrado o palidez).

Los pacientes que experimentan una reacción inmunológica a Dipirrex Solución Inyectable tal como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

#### Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Debe tenerse en cuenta, al escoger la vía de administración, que el riesgo de experimentar reacciones anafilácticas o anafilactoides con Dipirrex Solución Inyectable es mayor cuando se utiliza la vía parenteral.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con Dipirrex Solución Inyectable es claramente más elevado en pacientes con:

- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (ver sección 3.3)
- asma bronquial, especialmente en presencia de 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 hasta la fecha (ver sección 3.3).

Metamizol presenta riesgo de causar shock, lo cual es raro, pero puede poner en riesgo la vida (ver sección 3.8).

La probabilidad de presentar un shock anafiláctico es mayor en los pacientes predispuestos. Por lo tanto, cuando se utilice Diprix Solución Inyectable en pacientes con asma o atopia, se requiere precaución especial.

Antes de la administración del medicamento, debe interrogarse al paciente adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de presentar reacciones anafilactoides, sólo debe administrarse Diprix Solución Inyectable tras evaluar los riesgos potenciales en relación al beneficio esperado. Si se administra Diprix Solución Inyectable en estos casos, el paciente debe ser vigilado estrechamente y debe garantizarse la disponibilidad de ayuda de emergencia.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otras reacciones inmunológicas a Diprix Solución Inyectable también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

#### Reacciones aisladas de hipotensión

Diprix Solución Inyectable puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 3.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral.

El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

- administración intravenosa demasiado rápida (ver sección 3.2)
- pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo)
- pacientes con fiebre alta.

Por ello, en estos pacientes es esencial un diagnóstico preciso y una estrecha monitorización. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. Diprix Solución Inyectable 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.



### Reacciones cutáneas graves

Durante el tratamiento con metamizol se notificaron reacciones cutáneas potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o de NET (tales como un exantema cutáneo con frecuencia progresivo con ampollas o lesiones en la mucosa) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Dipirrex Solución Inyectable y no reanudarse nunca.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

### Hemorragia gastrointestinal

Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos asociados con la hemorragia gastrointestinal (tales como AINEs) o habían sufrido una sobredosis de metamizol.

### Presión intraocular

La administración de medicamentos anticolinérgicos tales como escopolamina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por tanto no tratado puede producir aumento de la presión intraocular. Por lo tanto, se debe advertir al paciente que, si después de la inyección de Dipirrex Solución Inyectable presenta rojez y dolor en el ojo junto con pérdida de visión, debe acudir inmediatamente al oftalmólogo.

### Riesgo asociado al uso de una incorrecta vía de administración

Cuando se utiliza la vía parenteral, debe prestarse atención a que la técnica de administración sea adecuada. La administración intraarterial inadvertida puede producir necrosis, la cual podría ocasionar una amputación del área vascular distal.

### Riesgo en poblaciones especiales

En pacientes ancianos o pacientes con la función renal o hepática alterada, Dipirrex Solución Inyectable sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas (ver sección 3.2).

Es necesario actuar con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiacos a los cuales se prescribe un tratamiento parenteral con Dipirrex Solución Inyectable. En caso de taquicardias, debe monitorizarse a estos pacientes hasta que se recupere la normalidad.

### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene Metamizol, puede producir agranulocitosis.

Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.



### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

#### Metrotexato

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de metotrexato especialmente en pacientes ancianos. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

#### Clorpromazina

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

#### Ácido acetilsalicílico

Metamizol puede disminuir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran de forma concomitante. Por lo tanto, Diprirex Solución Inyectable debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como protección cardíaca.

#### Bupropión

Metamizol puede disminuir los niveles en sangre de bupropión. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante.

#### Ciclosporina

Si se administra metamizol de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

#### Medicamentos con efectos anticolinérgicos

Este medicamento puede potenciar el efecto anticolinérgico de fármacos como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio y compuestos similares a atropina).

#### Antagonistas dopaminérgicos

El tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos tales como la metoclopramida, puede dar como resultado la disminución del efecto de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

#### Medicamentos beta adrenérgicos

Diprirex Solución Inyectable puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-adrenérgicos.

#### Alcohol

Los efectos del alcohol y Diprirex Solución Inyectable pueden potenciarse si se administran conjuntamente.



#### Interacciones adicionales de las pirazolonas

Las pirazolonas pueden también interactuar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por metamizol.

Diprirex Solución Inyectable puede alterar el efecto de otros fármacos como la digoxina.

#### Interferencia con análisis de laboratorio

En pacientes diabéticos, los derivados de la pirazolona pueden afectar el ensayo de azúcar sanguíneo enzimático por el método de la glucosa-oxidasa (DOG).

### **3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Diprirex Solución Inyectable durante el embarazo.

Después de utilizar N-Butil Bromuro de Hioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

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 teratogénicos 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 3.3). En caso de uso accidental de metamizol durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

Metamizol atraviesa la barrera placentaria.

En animales, metamizol provocó toxicidad para la reproducción, pero no efectos teratogénicos (ver sección 4.3).

#### Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia de N-Butil Bromuro de Hioscina. Sin embargo, no se han notificado efectos adversos sobre el neonato.

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.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de los efectos sobre la fertilidad en humanos (ver sección 4.3).

### **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debe advertirse a los pacientes que pueden experimentar alteraciones de la acomodación visual y mareo durante el tratamiento parenteral con N-Butil Bromuro de Hioscina. A las dosis recomendadas de metamizol, no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Por precaución, al menos en el caso de que se utilicen dosis más altas, debe tenerse en cuenta que la capacidad de reacción puede verse afectada, y debe advertirse a los pacientes que eviten conducir, manejar maquinaria y realizar actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

### **3.8 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  $< 1/100$ ) raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

poco frecuentes	leucopenias, agranulocitosis (incluyendo casos mortales)
muy raras	trombocitopenia
frecuencia no conocida	sepsis (incluyendo casos mortales), anemia aplásica, pancitopenia (incluyendo casos mortales) anemia hemolítica.

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado Dipirex Solución Inyectable con anterioridad sin complicaciones. Existen señales que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede ser elevado si se usa Dipirex Solución Inyectable durante más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estas señales pueden ser mínimas en pacientes que estén tomando antibióticos. Existe una linfadenopatía o esplenomegalia pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo.



La hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y el recuento de plaquetas pueden ser anormales. Se recomienda encarecidamente interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diprix Solución Inyectable y consultar a un médico, no sólo cuando los resultados de las pruebas de laboratorio están disponibles sino cuando se produce un deterioro inesperado en el estado general del paciente, cuando la fiebre no remite o reaparece o si hay cambios dolorosos en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

#### Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

poco frecuentes	erupción medicamentosa, reacción cutánea
raras	reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma (en pacientes con síndrome asmático por analgésicos), exantema maculopapuloso
muy raras	necrólisis tóxica epidérmica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
frecuencia no conocida	shock anafiláctico (incluyendo casos mortales), disnea, hipersensibilidad, sudoración anormal

Las reacciones más leves (p. ej., reacciones en piel y mucosas como prurito, sensación de quemazón, eritema, hinchazón así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (p. ej. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). Por lo tanto, el tratamiento con Diprix Solución Inyectable debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones cutáneas graves, debe consultarse inmediatamente a un médico.

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la inyección pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración. Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

#### Trastornos oculares

Poco frecuentes:	Trastornos de la acomodación visual
Frecuencia no conocida:	midriasis, aumento de la presión intraocular

#### Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida:	Taquicardia, síndrome de Kounis
-------------------------	---------------------------------

#### Trastornos vasculares

Frecuentes:	Hipotensión, mareo
poco frecuentes:	Shock, dolor en el lugar de inyección, rubor
muy raras:	Flebitis
frecuencia no conocida:	Reacción en el lugar de inyección

Las reacciones de hipotensión que se presentan durante o después de la administración pueden ser inducidas por fármacos y no van acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o



anafilácticas. Una reacción de este tipo puede ocasionar una disminución crítica de la presión arterial. Una inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de reacciones hipotensivas. En caso de fiebre muy elevada, o después de una inyección demasiado rápida, puede producirse una disminución crítica dosis-dependiente en la presión arterial sin otros signos de intolerancia a medicamentos.

#### Trastornos gastrointestinales

frecuentes:	sequedad de boca
frecuencia no conocida:	hemorragia gastrointestinal

#### Trastornos renales y urinarios

muy raras:	fallo renal agudo, anuria, nefritis intersticial, oliguria, proteinuria, insuficiencia renal
frecuencia no conocida:	retención urinaria, cromaturia

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

#### 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.

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

#### Síntomas:

##### *N-Butil Bromuro de Hioscina*

En caso de sobredosis pueden aparecer efectos anticolinérgicos.

##### *Metamizol*

Después de una sobredosis aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej. manifestada como una nefritis intersticial), retención urinaria, parálisis respiratoria, daño hepático y (en ocasiones más raras) síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, agitación, convulsiones, calambres clónicos), disminución de la presión arterial o incluso shock, taquicardia, retención de sodio y líquido con edema pulmonar en pacientes cardíacos.

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

#### Tratamiento:

##### *N-Butil Bromuro de Hioscina*

Deben administrarse fármacos parasimpaticomiméticos cuando sea necesario. Debe consultarse urgentemente con el oftalmólogo en caso de glaucoma. Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse según los principios terapéuticos habituales. En caso de parálisis respiratoria debe



considerarse la intubación o la respiración artificial. Puede requerirse cateterización en caso de retención urinaria. Además, deben utilizarse las medidas de soporte necesarias según se requiera.

#### *Metamizol*

No se conoce ningún antídoto específico para metamizol. Sólo si se ha administrado metamizol recientemente pueden intentarse medidas destinadas a reducir la absorción (por ejemplo, carbón activado) para intentar limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves puede requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y específico.

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

Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como urticaria y rubor, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe dejar la cánula en la vena o instaurar un acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habituales, como inclinar la cabeza y la parte superior del cuerpo hacia atrás, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción y administrar de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

## **4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Butilescopolamina y analgésicos, Código ATC: A03DB04.

Diprix Solución Inyectable es un medicamento compuesto por la asociación del antiespasmódico N-Butil Bromuro de Hioscina y el analgésico derivado de la aminofenazona, metamizol.

N-Butil Bromuro de Hioscina ejerce una acción espasmolítica en el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, N-Butil Bromuro de Hioscina no penetra en el sistema nervioso central. En consecuencia, no aparecen efectos adversos a nivel de sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta del bloqueo ganglionar en la pared visceral, así como de la actividad antimuscarínica.

El metamizol, uno de los principios activos de Diprix Solución Inyectable, es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que metamizol y el principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central (cerebro y médula) y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.



## 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### N-Butil Bromuro de Hioscina

#### *Distribución*

Después de la administración intravenosa, el principio activo es eliminado rápidamente del plasma durante los primeros 10 minutos, con una vida media de 2-3 minutos. El volumen de distribución es 128 L. Después de la administración oral e intravenosa, N-Butil Bromuro de Hioscina se concentra en el tejido del tracto gastrointestinal, hígado y riñones. A pesar de los brevemente medibles y extremadamente bajos niveles sanguíneos, N-Butil Bromuro de Hioscina permanece disponible en el punto de acción debido a su gran afinidad por los tejidos. La auto radiografía confirma que N-Butil Bromuro de Hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica. N-Butil Bromuro de Hioscina presenta baja unión a proteínas plasmáticas.

#### *Metabolismo y eliminación*

El aclaramiento total promedio tras la administración intravenosa es aproximadamente 1,2 L/min, siendo la mitad aproximadamente renal. La semivida terminal de eliminación es aproximadamente 5 horas.

### Metamizol

#### *Distribución*

Ninguno de los metabolitos (ver abajo) se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. 4-MAA se une a las proteínas plasmáticas en un 58%. Metamizol puede atravesar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche de las madres lactantes.

#### *Metabolismo*

El principal metabolito de metamizol, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y desmetilación seguido de una acetilación a 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El efecto clínico de metamizol puede atribuirse esencialmente al metabolito principal 4-MAA y en cierto grado a 4-AA. Los metabolitos 4-FAA y 4-AcAA parecen inactivos farmacológicamente.

#### *Eliminación*

En voluntarios sanos, después de la administración oral e intravenosa, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La semivida de eliminación de metamizol radio marcado es de unas 10 horas.

Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la semivida de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas.

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.



En voluntarios sanos de edad avanzada la semivida de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior y el aclaramiento total fue significativamente inferior que en sujetos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se debe evitar la administración de dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

#### *General*

Todos los metabolitos de metamizol muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

### **4.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

La tolerancia sistémica y local de N-Butil Bromuro de Hioscina y el metamizol ha sido estudiada por separado en diversas vías, después de dosis únicas y repetidas, en diversas especies animales y en ensayos clínicos. En base a los resultados, ambos compuestos solos y en asociación son bien tolerados, tienen un bajo índice de toxicidad y no son mutagénicos ni cancerogénicos, según los datos de los que se dispone.

Con la asociación, no se observaron efectos tóxicos nuevos o potenciados de N-Butil Bromuro de Hioscina o de metamizol.

En los estudios de toxicidad a dosis única, los valores  $DL_{50}$  fueron 350 mg/kg (N-Butil Bromuro de Hioscina: metamizol 1:25) o 700 mg/kg (1:50) I.V. e, igualmente, 2 000 mg/kg I.M. en ratas.

Los síntomas de N-Butil Bromuro de Hioscina, tales como sedación, disnea, convulsiones y temblor se solaparon con la somnolencia debida al metamizol.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, N-Butil Bromuro de Hioscina + metamizol = 1+25 ó 1+50 mg/kg I.V. e I.M. fueron bien tolerados localmente y sistémicamente, cuando se administraron a ratas durante 4 semanas.

A dosis mayores aparecieron ataxia y convulsiones y necrosis prolongada del músculo en el punto de inyección. Altas concentraciones de metamizol ocasionaron anemia, debida a la acción hemolítica. Paralelamente a un aumento en la ingesta de agua, la densidad de la orina disminuyó. Hubo un incremento en los pesos hepáticos. Todos los hallazgos fueron reversibles. Dosis de 9+225 ó 9+450 mg/kg I.V. y 40+1 000 mg/kg I.M. fueron letales para el 10-30% de las ratas.

Aunque no se han realizado estudios de dosis repetidas por vía oral con la asociación, el amplio espectro de estudios disponibles con ambos productos por separado y en asociación no indica ningún riesgo para el uso oral de la asociación en el hombre.



N-Butil Bromuro de Hioscina y metamizol solos no fueron embriotóxicos ni teratogénicos en estudios Seg. II en ratas y en conejos. La fertilidad no resultó alterada en estudios Seg. I en ratas.

## **5 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

- Ácido Tartárico
- Edetato Disódico
- Metabisulfito de Sodio
- Agua para inyección

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No deberá añadirse el contenido de la ampolla a soluciones intravenosas de gran volumen correctoras del pH o para nutrición parenteral (aminoácidos, lípidos).

Debido a la posibilidad de aparición de incompatibilidades, Diprirex Solución Inyectable no debe mezclarse con otros fármacos en la misma jeringa (ver sección 3.2)

### **5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL**

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

### **5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **5.5 NATURALEZA y CONTENIDO DEL ENVASE**

DIPRIREX Solución Inyectable, caja de cartulina x 1 y 3 ampollas de vidrio ámbar tipo I x 5mL

### **5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

No aplica.

## **6 REFERENCIA**

AEMPS

11.2019

Sanofi - aventis, S.A.

RD N°2727-2019 del 08/05/2019

## **7 REVISIÓN LOCAL**

Versión 3.0

Marzo 2020