

Metamizole Sodium (Dipyrone) Injection 500mg/ml
MALGIN

Composition

Each ml contains:
Metamizole Sodium BP.....500 mg
Water for Injection BP.....q.s.
Excipients with Known Effect: Benzyl Alcohol

Pharmaceutical form

Sterile Solution for Injection
Clear colourless to yellow solution

Therapeutic indications

As an Analgesic: Relief of severe and acute pain in post-traumatic or post-surgical pain, biliary or renal colic, and pain associated with malignant diseases.

As an Antipyretic: Lower temperature in life-threatening situations.

Posology and method of administration.**Adults and Adolescents over 14 years of Age****Intravenous administration as an Analgesic**

1 g (2 ml), administered by slow injection, up to 4 times daily. In severe pain, 2.5 g (5 ml) may be administered twice daily (the maximum daily dosage is 5 g).

Intravenous administration of Metamizole should be carried out slowly over a period of at least 5 minutes, followed by reasonable clinical observation.

Intramuscular administration of Metamizole for relief of pain is not recommended. However, if medical circumstances require such administration, all due precautions should be exercised to permit reasonable clinical observation.

Intramuscular Administration as an Antipyretic

2.5 g (5 ml), to be repeated only if deemed necessary.

Infants and Children

Use of Metamizole is contraindicated in infants less than 3 months of age or 5 kg/body weight.

In infants 3-12 months, Metamizole solution for injection must be administered by the intramuscular route only. In older children, the injection may be administered by either the intramuscular or intravenous routes. Dosage guidelines for the administration of Metamizole injection 500mg/1ml as an analgesic and/ or antipyretic, in infants over 3 months of age and in children, are presented in the table below.

Age	Smallest Single Dosage	Maximum Daily Dosage
3-5 months	0.1 ml I.M. only	4 x 0.2 ml
6-11 months	0.1 ml I.M. only	4 x 0.3 ml
1-2 years	0.2 ml I.M./I.V	4 x 0.4 ml
3-4 years	0.2 ml I.M./I.V	4 x 0.6 ml
5-7 years	0.4 ml I.M./I.V	4 x 0.8 ml
8-11 years	0.5 ml I.M./I.V	4 x 1.0 ml
12-14 years	0.8 ml I.M./I.V	4 x 1.6 ml

Elderly patients

The dose should be reduced in elderly patients, as excretion of metabolic products of Metamizole injection 500mg/ml solution for injection may be delayed

Cases of poor general health and impaired creatinine clearance

The dose should be reduced in patients in poor general health or with impaired creatinine clearance, as excretion of metabolic products of Metamizole injection 500mg/ml solution for injection may be delayed.

Impaired renal or hepatic function

As the elimination rate is reduced in the case of impaired renal or hepatic function, repeated high doses should be avoided. If use is only short-term, no dose reduction is necessary. There are no clinical data from long-term use.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to other pyrazolones or pyrazolidines or to any of the excipients used in the formulation

Patients with known analgesic asthma syndrome or known urticaria/angio-oedema type intolerance of analgesics.

Disturbances of bone marrow function or disorders of the haematopoietic system.

Acute intermittent hepatic porphyria (risk of triggering a porphyria attack).

Existing hypotension and unstable circulatory situation.

Newborn babies and infants under 3 months of age or

weighing less than 5 kg, as no scientific data are available on the safety of its use.

Infants (aged 3 months to 1 year) with regard to intravenous injection.

Special warnings and precautions for use

Metamizole injection 500mg/ml contains the pyrazolone derivative metamizole and carries the rare but life-threatening risks of shock and agranulocytosis.

Agranulocytosis: If signs of agranulocytosis or thrombocytopenia appear, the administration of Metamizole injection 500mg/ml must be stopped immediately and a blood count (including differential blood count) must be performed.

Pancytopenia: If pancytopenia occurs, the treatment must be stopped immediately and the full blood count monitored until it normalizes. All patients should be informed that they should consult the doctor immediately if signs and symptoms indicating blood dyscrasia occur during the treatment (e.g., general malaise, infection, persistent fever, bruising, bleeding, pallor).

Severe skin reactions: The life-threatening skin reactions Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported if symptoms develop the treatment with Metamizole injection must be stopped immediately and should never be re-introduced.

Isolated hypotensive reactions Metamizole can trigger hypotensive reactions which are possibly dose-dependent. They are more likely in the case of parenteral than with enteral administration.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Metamizole can cause a decrease in the plasma ciclosporin level. The latter must therefore be monitored if Metamizole injection 500mg/ml is co-administered.

If Metamizole and chlorpromazine are co-administered, severe hypothermia can occur.

The concomitant administration of Metamizole with methotrexate can potentiate the haematotoxicity of methotrexate, especially in elderly patients.

Metamizole, if co-administered, can reduce the effect of aspirin on platelet aggregation. Metamizole should therefore be used with caution in patients who are taking low-dose aspirin for cardioprotection.

Plasma bupropion levels can be reduced by Metamizole. Therefore, caution is indicated for the co-administration of Metamizole and bupropion.

It is known of the pyrazolone substance class that interactions can occur with oral anticoagulants, captopril,

lithium and triamterene, as well as changes in the efficacy of anti-hypertensives and diuretics.

Fertility, pregnancy and lactation**Pregnancy**

As sufficient data for humans are not available, Metamizole should be used during pregnancy only after a rigorous risk-benefit assessment by a doctor.

Lactation

Metamizole metabolites are excreted in breast milk.

Effects on ability to drive and use machines

In the recommended dose range, no impairment of concentration and reaction speeds is known.

Nevertheless, as a precaution, the possibility of impairment should be considered, at least in the case of higher dosages, and the use of machines, driving or other dangerous activities should be avoided.

Undesirable effects

Blood and lymphatic system disorders: Leucopenia, Agranulocytosis, including cases with a fatal outcome, thrombocytopenia. Aplastic anaemia, pancytopenia, including cases with a fatal

Immune system disorders: Anaphylactoid or anaphylactic reactions, Analgesic-induced asthma syndrome.

Cardiac disorders: Kounis syndrome.

Vascular disorders: Rapid intravenous injection increases the risk of a hypotensive reaction.

Even in cases of hyperpyrexia, dose-dependent critical hypotension can occur without other signs of a sensitivity reaction.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Fixed drug eruption, Rash, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis

Renal and urinary disorders: Acute deterioration of kidney function in which, very rarely, proteinuria, oligo- or anuria or acute kidney failure can develop; acute interstitial nephritis.

General disorders and administration site conditions: If the product is injected, pain and local reactions, very rarely even phlebitis, can occur at the injection site.

Red discoloration of the urine has been reported; this may be caused by the harmless Metamizole metabolite rubazonic acid, which is present at a low concentration.

Overdose**Symptoms of overdose:**

Nausea, vomiting, abdominal pain, impairment of kidney function/acute kidney injury and more rarely central-nervous symptoms (dizziness, drowsiness, coma, convulsions) and hypotension, even shock and tachycardia, have been observed in the context of acute overdose.

Treatment in cases of overdose:

The main metabolite (4-N-methylaminoantipyrine) can be eliminated by haemodialysis, hemofiltration, hemo-perfusion or plasma filtration.

Emergency treatment of serious hypersensitivity reactions (shock):

At the first signs (e.g., skin reactions such as urticarial and flushing, agitation, headache, sweating, nausea), stop the injection. Leave the cannula in the vein, or create a venous access. In addition to standard emergency measures such as the head-down position, keeping the airways clear, and administering oxygen, the administration of sympathomimetics, volume replacement or glucocorticoids may be necessary.

Pharmacological properties**Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Analgesics; other analgesics and antipyretics; pyrazolones
ATC code: N02BB02

Metamizole is a pyrazolone derivative and has analgesic, antipyretic and spasmolytic properties. The action mechanism has not been fully explained. Some study results show that Metamizole and its main metabolite (4-N-methylaminoantipyrine) probably has a central as well as a peripheral action mechanism.

Pharmacokinetic properties

After oral administration, Metamizole is completely hydrolysed to the pharmacologically active 4-N-methylaminoantipyrine (MAA). The bioavailability of MAA is approximately 90% and is somewhat higher after oral administration than after parenteral administration.

Its clinical efficacy is based mainly on MAA, and to a certain extent also on the metabolite 4-aminoantipyrine (AA). Plasma protein binding for MAA is 58%, for AA 48%.

The plasma half-life of Metamizole after intravenous administration is about 14 minutes. About 96% of a radiolabelled dose is recovered in the urine after intravenous administration, and about 6% in the faeces.

After a single oral dose, 85% of the metabolites excreted in the urine.

Metamizole metabolites show similar behaviour after

intramuscular injection.

Pharmaceutical particulars**List of excipients**

Benzyl Alcohol, Sodium Hydroxide Pellet, Water for Injection.

Shelf life

36 Months

Storage

Store in a dry place below 30°C.
Protect from light.

Keep out of the reach of children.

Prescription conditions and delivery

List-I

Date of Preparation: September 2024

Manufactured by:

Farbe Firma Pvt. Ltd.,
Plot No. 1508, GIDC,
Ankleshwar -393 002,
Dist. - Bharuch, Gujarat, India.

Manufactured for:

Alvita Pharma Pvt Ltd
B-203, Gopal Palace,
Nr. Nehru Nagar Circle,
Satellite Road, Ambavadi,
Ahmedabad-380 015, India.

Métamizole sodique (dipyrone) injectable 500mg/ml
MALGIN

Composition**Chaque ml contient**

Métamizole Sodique BP.....500 mg
Eau pour injection BP.....q.s.
Excipients à effet notoire : alcool benzylique

Forme pharmaceutique

Solution stérile pour injection
Solution limpide, incolore à jaune.

Indications thérapeutiques

En tant qu'analgésique : Soulagement des douleurs sévères et aiguës en cas de douleurs posttraumatiques ou post-chirurgicales, de coliques biliaires ou rénales et de douleurs associées à des maladies malignes.

Comme antipyrétique : Abaisse la température dans les situations où la vie est en danger,

Posologie et mode d'administration.**Adultes et adolescents de plus de 14 ans****Administration intraveineuse comme analgésique**

1 g (2 ml), administré par injection lente, jusqu'à 4 fois par jour.
En cas de douleur intense, 2,5 g (5 ml) peuvent être administrés deux fois par jour (la dose journalière maximale est de 5 g).

L'administration intraveineuse de métamizole doit être effectuée lentement sur une période d'au moins 5 minutes, suivie d'une observation clinique raisonnable.

L'administration intramusculaire de Metamizole pour soulager la douleur n'est pas recommandée. Toutefois, si des circonstances médicales nécessitent une telle administration, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour permettre une observation clinique raisonnable.

Administration intramusculaire comme antipyrétique

2,5 g (5 ml), à ne répéter que si cela est jugé nécessaire.

Nourrissons et enfants

L'utilisation du métamizole est contre-indiquée chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg.

Chez les nourrissons de 3 à 12 mois, la solution injectable de métamizole doit être administrée par voie intramusculaire uniquement. Chez les enfants plus âgés, l'injection peut être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les recommandations posologiques pour l'administration de Metamizole injectable 500mg/1ml comme analgésique et/ou antipyrétique, chez les nourrissons de plus de 3 mois et chez les enfants, sont présentées dans le tableau cidessous.

L'âge	Le plus petit dosage unique	Dosage maximum journalier
3-5 mois	0,1 ml I.M. seulement	4 x 0,2 ml
6-11 mois	0,1 ml I.M. seulement	4 x 0,3 ml
1 à 2 ans	0,2 ml I.M./I.V	4 x 0,4 ml
3-4 ans	0,2 ml I.M./I.V	4 x 0,6 ml
5-7 ans	0,4 ml I.M./I.V	4 x 0,8 ml
8-11 ans	0,5 ml I.M./I.V	4 x 1,0 ml
12-14 ans	0,8 ml I.M./I.V	4 x 1,6 ml

Patients âgés

La dose doit être réduite chez les patients âgés, car l'excrétion des produits métaboliques du métamizole injectable 500mg/ml solution injectable peut être retardée.

Cas de mauvais état général et d'altération de la clairance de la créatinine

La dose doit être réduite chez les patients en mauvais état général ou dont la clairance de la créatinine est altérée, car l'excrétion des produits métaboliques du métamizole injectable 500mg/ml solution injectable peut être retardée.

Insuffisance rénale ou hépatique

Comme le taux d'élimination est réduit en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il convient d'éviter les doses élevées et répétées. Si l'utilisation est de courte durée, il n'est pas nécessaire de réduire la dose. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation à long terme.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres pyrazolones ou pyrazolidines ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation.
Patients présentant un syndrome d'asthme analgésique connu ou une intolérance connue aux analgésiques de type urticaire/angio-œdème.
Perturbations de la fonction de la moelle osseuse ou troubles du système hématopoïétique.
Porphyrie hépatique aiguë intermittente (risque de déclencher une crise de porphyrie).
Hypotension existante et situation circulatoire instable.
Les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou

pesant moins de 5 kg, car aucune donnée scientifique n'est disponible sur la sécurité de son utilisation.
Les nourrissons (âgés de 3 mois à 1 an) en ce qui concerne l'injection intraveineuse.

Avvertissements spéciaux et précautions d'emploi

Le métamizole injectable 500mg/ml contient un dérivé de la pyrazolone, le métamizole, et comporte des risques rares mais potentiellement mortels de choc et d'agranulocytose.

Aggranulocytose : si des signes d'agranulocytose ou de thrombocytopenie apparaissent, l'administration de Metamizole injection 500mg/ml doit être immédiatement interrompue et une numération sanguine (y compris une numération sanguine différentielle) doit être effectuée.

Pancytopenie En cas de pancytopenie, le traitement doit être arrêté immédiatement et l'hémodiagrame doit être surveillé jusqu'à ce qu'il se normalise. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement leur médecin si des signes et des symptômes indiquant une dyscrasie sanguine apparaissent pendant le traitement (par exemple, malaise général, infection, fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur).

Réactions cutanées graves : Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN), des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés. En cas d'apparition de symptômes, le traitement par métamizole injectable doit être arrêté immédiatement et ne doit jamais être réintroduit.

Réactions hypotensives isolées Le métamizole peut déclencher des réactions hypotensives qui peuvent dépendre de la dose. Elles sont plus probables en cas d'administration parentérale qu'en cas d'administration entérale.

Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le métamizole peut entraîner une diminution du taux plasmatique de ciclosporine. Ce dernier doit donc être surveillé en cas d'administration concomitante de Metamizole injectable 500mg/ml.

Si le métamizole et la chlorpromazine sont administrés conjointement, une hypothermie sévère peut survenir.

L'administration concomitante de métamizole et de méthotrexate peut potentialiser l'hématotoxicité du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés.

Le métamizole, s'il est administré conjointement, peut réduire l'effet de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire. Le métamizole doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent de l'aspirine à faible dose pour la protection cardiaque. Les taux plasmatiques de bupropion peuvent être réduits par le métamizole. La prudence est donc de mise en cas d'administration concomitante de métamizole et de bupropion.

On sait que la classe des pyrazolones peut interagir avec les anticoagulants oraux, le captopril, le lithium et le triamterène, et

que l'efficacité des antihypertenseurs et des diurétiques peut être modifiée.

Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Comme on ne dispose pas de données suffisantes pour l'homme, le métamizole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices par un médecin. Lactation
Les métabolites du métamizole sont excrétés dans le lait maternel.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Dans la gamme des doses recommandées, aucune altération de la concentration et des vitesses de réaction n'est connue. Néanmoins, par mesure de précaution, il convient d'envisager la possibilité d'un affaiblissement des facultés, au moins dans le cas de dosages élevés, et d'éviter l'utilisation de machines, la conduite ou d'autres activités dangereuses.

Effets indésirables

Troubles du système sanguin et lymphatique : Leucopénie, agranulocytose, y compris les cas d'issue fatale, thrombocytopenie. Anémie aplasique, pancytopenie, y compris les cas d'issue fatale, thrombocytopenie.

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactoides ou anaphylactiques, syndrome d'asthme induit par les analgésiques. Troubles cardiaques : Syndrome de Kounis.

Troubles vasculaires : Une injection intraveineuse rapide augmente le risque de réaction hypotensive.

Même en cas d'hyperpyrexie, une hypotension critique dose-dépendante peut survenir sans autre signe de réaction de sensibilité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption médicamenteuse fixe, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique.

Troubles rénaux et urinaires : Détérioration aiguë de la fonction rénale avec, très rarement, apparition d'une protéinurie, d'une oligo- ou d'une anurie ou d'une insuffisance rénale aiguë ; néphrite interstitielle aiguë.

Troubles généraux et affections du site d'administration : En cas d'injection du produit, des douleurs et des réactions locales, très rarement même des phlébites, peuvent survenir au point d'injection.

Une coloration rouge de l'urine a été signalée ; elle peut être due à l'acide rubazonique, un métabolite inoffensif du métamizole, qui est présent en faible concentration.

Surdose**Symptômes de surdosage :**

Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une altération de la fonction rénale/une lésion rénale aiguë et, plus rarement, des symptômes nerveux centraux (vertiges,

somnolence, coma, convulsions) et une hypotension, voire un choc et une tachycardie, ont été observés dans le contexte d'un surdosage aigu.

Traitement en cas de surdosage :

Le principal métabolite (4-N-méthylaminoantipyrine) peut être éliminé par hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion ou filtration plasmatique.

Traitement d'urgence des réactions d'hypersensibilité graves (choc) :

Dès les premiers signes (par exemple, réactions cutanées telles qu'urticaire et bouffées vasomotrices, agitation, maux de tête, transpiration, nausées), arrêtez l'injection. Laissez la canule dans la veine ou créez un accès veineux. En plus des mesures d'urgence standard telles que la position tête en bas, le dégagement des voies respiratoires et l'administration d'oxygène, l'administration de sympathomimétiques, de volume de remplacement ou de glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire.

Propriétés pharmacologiques**Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Analgésiques ; autres analgésiques et antipyrétiques ; pyrazolones

Code ATC : N02BB02

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone et possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et spasmolytiques. Son mécanisme d'action n'a pas été entièrement expliqué. Les résultats de certaines études montrent que le métamizole et son principal métabolite (4-Nméthylaminoantipyrine) ont probablement un mécanisme d'action central et périphérique.

Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le métamizole est complètement hydrolysé en la substance pharmacologiquement active, le 4-N-méthylaminoantipyrine (MAA). La biodisponibilité de la MAA est d'environ 90 % et est légèrement plus élevée après une administration orale qu'après une administration parentérale. Son efficacité clinique repose principalement sur la MAA et, dans une certaine mesure, sur le métabolite 4-aminoantipyrine (AA).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 58 % pour les MAA et de 48 % pour les AA. La demi-vie plasmatique du métamizole après administration intraveineuse est d'environ 14 minutes. Après administration intraveineuse, environ 96 % de la dose radiomarquée est retrouvée dans les urines et environ 6 % dans les fèces.

Après une dose orale unique, 85 % des métabolites sont excrétés dans l'urine.

Les métabolites du métamizole ont un comportement similaire après une injection intramusculaire.

Particularités pharmaceutiques Liste des excipients

Alcool benzylique, hydroxyde de sodium en pastille, eau pour

préparations injectables.

Durée de conservation

36 mois

Stockage

Conserver dans un endroit sec à moins de 30°C
Protéger de la lumière.

Tenir hors de portée des enfants.

Conditions de prescription et délivrance

Liste I

Date de préparation : Septembre 2024

Fabriqué par :

Farbe Firma Pvt. Ltd,
Plot No. 1508, GIDC,
Ankleshwar -393 002,
Dist. de Bharuch, Gujarat, Inde.

Fabriqué pour :

Alvita Pharma Pvt Ltd
B-203, Gopal Palace, Nr. Nehru Nagar Circle,
Satellite Road, Ambavadi, Ahmedabad-380 015,
Inde.