

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Lisalgil®</b> (Metamizol magnésico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable IM, IV lenta.
<b>Fortaleza:</b>	400,0 mg /mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V., México.
<b>Fabricante, país:</b>	Boehringer Ingelheim España S. A., España.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M- 14-240-N02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de diciembre de 2014.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Metamizol magnésico (como hexahidrato)	400,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de dolor agudo de moderado a severo, del dolor tipo cólico agudo de moderado a severo, del dolor asociado a neoplasias. Además también está indicado en el tratamiento de fiebre alta que no responda a medidas terapéuticas generales.

### Contraindicaciones:

Pacientes que han demostrado una hipersensibilidad previa a las pirazonas o pirazolidinas (p.ej. metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o cualquier otro componente del producto; esto incluye pacientes que desarrollaron agranulocitosis, por ejemplo, después del uso de una de estas sustancias.

Pacientes que se sepa padecen del síndrome de asma inducido por analgésicos o una intolerancia conocida a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, i.e. pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no – narcóticos tales como el diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Pacientes con deterioro en la función de la médula ósea (e.g., después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Individuos con deficiencia genética de la glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Pacientes con porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria).

Mujeres en el tercer trimestre del embarazo (por favor refiérase a “Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).

Además en pacientes con condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto (por favor refiérase a "Precauciones generales").

Contraindicado en neonatos y lactantes de de 3 meses de edad o con un peso corporal por debajo de 5 kg ya que no hay hallazgos científicos que sustenten su uso.

Lactantes menores de un año por vía intravenosa

Pacientes con hipotensión arterial preexistente e inestabilidad hemodinámica.

Inyección intrarterial (Por favor refiérase a Precauciones, advertencias especiales y precauciones de uso).

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Lisalgil® contiene el derivado de pirazolona metamizol que puede causar el riesgo raro, pero que puede poner en peligro la vida de choque y agranulocitosis (por favor refiérase a “Reacciones secundarias y adversas”). Los pacientes que muestren una reacción anafilactoide al Lisalgil® también están en un alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no -narcóticos. Los pacientes que muestren una reacción anafiláctica u otra reacción inmunológica al Lisalgil® (e.g., agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de responder de manera similar a otras pirazolonas y pirazolidinas. En caso de que haya signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil® deberá suspenderse de inmediato y el conteo sanguíneo (incluyendo el conteo sanguíneo diferencial) deberá monitorearse. La suspensión del tratamiento no deberá retrasarse hasta que se tengan los resultados de las pruebas de laboratorio.

Cuando se elija la vía de administración, deberá tenerse en mente que la administración parenteral de Lisalgil® presenta un riesgo más elevado de reacciones anafilácticas o anafilactoides. El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente severas a Lisalgil® es marcadamente más alto para los pacientes con:

Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (por favor refiérase a “Contraindicaciones”); Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales; Urticaria crónica; Intolerancia a los agentes colorantes (e.g., tartrazina) y/o preservativos (e.g., benzoatos); Intolerancia al alcohol, estos pacientes reaccionan incluso a cantidades diminutas de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicativo del síndrome de asma inducido por analgésicos aun no diagnosticado (por favor refiérase a “contraindicaciones”).

Lisalgil® puede causar reacciones hipotensoras (por favor refiérase a “Reacciones secundarias y adversas”). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con administración parenteral que enteral. El riesgo de dichas reacciones también se incrementa en caso de:

Inyección intravenosa demasiado rápida (por favor refiérase a “Dosis y vía de administración”); en pacientes con p.ej., hipotensión arterial previa, depleción del volumen o deshidratación, circulación inestable o falla circulatoria incipiente (tales como los pacientes con infarto al miocardio o politrauma);

Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un diagnóstico cuidadoso y un monitoreo estrecho es esencial para estos pacientes. Las medidas preventivas (p.ej., estabilización de la circulación) pueden ser necesarias con tal de reducir el riesgo de reacciones hipotensoras. Lisalgil® requiere un

monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes para los que una caída en la presión arterial debe evitarse a toda costa, como en el caso de cardiopatías coronarias severas o estenosis relevante de los vasos que irrigan al cerebro.

Lisalgil® sólo deberá usarse después de considerar la relación riesgo-beneficio y deberán tomarse las precauciones apropiadas para los pacientes ancianos o para los pacientes con daño en la función renal o hepática (por favor refiérase a “Dosis y vía de administración”).

Antes de la administración de Lisalgil®, el paciente deberá interrogarse de forma apropiada. En los pacientes con alto riesgo de reacciones anafilactoides, Lisalgil® sólo deberá usarse tras considerar los riesgos potenciales relacionados con el beneficio esperado. Si el Lisalgil® se administra en tales casos, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado y deberá garantizarse atención de emergencia.

Se ha reportado sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes han recibido de manera concomitante otro tratamiento (p.ej., AINESs) asociado con el sangrado gastrointestinal, o se ha usado una sobredosis de metamizol.

No se han hecho estudios sobre los efectos de la habilidad para manejar o usar maquinaria. Si se toma con la dosis recomendada, este producto no se espera que afecte la concentración o la capacidad de reacción. Sin embargo, como precaución, los pacientes deberán estar enterados al menos de que si se toman dosis más altas, cabe la posibilidad de que su capacidad de reacción se vea deterioradas; los pacientes deberán evitar usar maquinaria, conducir o realizar actividades peligrosas. Esto aplica en particular, en combinación con el uso concomitante con bebidas alcohólicas.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

En un estudio de fertilidad oral en ratas (100, 250 o 625 mg/Kg./día) no se vio influencia sobre la fertilidad de la generación F1 y tampoco se observó ningún cambio en la generación F2.

En un estudio de teratogenicidad en ratas (100, 400 o 800 mg/Kg./día) se reportó una disminución en el número de fetos y una ligera reducción en el peso medio del recién nacido a la dosis más elevada. No hubo malformaciones.

En un estudio de teratogenicidad en conejos (25, 100 o 400 mg/Kg./día) el curso del desarrollo del peso corporal de las hembras mostró un ligero aplanamiento a la dosis más elevada. Con 100 y 400 mg/Kg., el número de recién nacidos se redujo. No hubo malformaciones.

No hubo evidencia de genotoxicidad in-vitro e in-vivo.

En estudios de carcinogenicidad de 2-años en ratas (1000 o 3000 ppm) y ratones (400, 1000 o 2500 ppm), no hubo signos que sugieran un potencial tumorigénico del metamizol. Más aún, no se vio potencial tumorigénico cuando las ratas recibieron de manera concomitante 1000 o 3000 ppm de metamizol en el alimento y 1000 ppm de nitrito de sodio en el agua de beber.

En un estudio de carcinogénesis transplacentaria las ratas gestantes recibieron 500 mg/Kg. de metamizol por sonda gástrica y 1000 ppm de nitrito de sodio en el agua de beber. No hubo efecto carcinogénico transplacentario.

#### **Efectos indeseables:**

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: agranulocitosis y sepsis incluyendo casos fatales, leucopenia y trombocitopenia. Posiblemente estas son reacciones inmunológicas, que pueden presentarse incluso si el metamizol se había administrado en ocasiones anteriores sin complicaciones. Hay signos que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede ser elevado si el Lisalgil® se usa por más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta en forma de pirexia, escalofríos, dolor oro faríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis,

faringitis, inflamación del tracto genital, e inflamación anal. Estos signos pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía y la esplenomegalia no existen o son mínimas.

La tasa de sedimentación de las células rojas se incrementa de forma marcada; los granulocitos se reducen considerablemente o están completamente ausentes. La hemoglobina y el conteo de células rojas y plaquetas pueden ser anormales.

Se recomienda altamente que el Lisalgil® se deje de usar de inmediato y que se consulte a un médico y no sólo cuando estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio, si existe un deterioro inesperado en la condición general del paciente, la fiebre no ceda o reaparezca, o si existen cambios dolorosos en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

Trastornos del sistema inmune, piel y tejido subcutáneo: choque anafiláctico incluyendo casos fatales, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente después de la administración parenteral); Necrólisis epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens-Johnson; Asma en pacientes con síndrome de asma analgésico; Erupción por los medicamentos; Rash máculo-papular; Reacciones dérmicas; Hipersensibilidad.

Reacciones más ligeras (p.ej., reacciones de la piel y mucosa, tales como prurito, sensación quemante, eritema, inflamación, así como disnea y trastornos gastrointestinales) pueden llevar a reacciones más severas (e.g., urticaria generalizada, angioedema severo que incluye la región laríngea, broncoespasmo severo, arritmia, disminución de la presión arterial a veces con incremento inicial en la presión arterial). Por lo tanto deberá suspenderse inmediatamente Lisalgil®, si se presentan reacciones dérmicas. En este caso deberá consultarse de inmediato a un médico.

Se pueden desarrollar reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de una inyección, pero también pueden presentarse algunas horas después. Sin embargo, las reacciones generalmente ocurren dentro de la primera hora de administración. Se deberá iniciar el tratamiento apropiado en cuanto aparezcan los signos/síntomas de la anafilaxia.

Trastornos Vasculares: choque, hipotensión, flebitis, dolor y reacción en el sitio de inyección. Las reacciones hipotensoras que se presentan durante o después del uso pueden ser inducidas por el medicamento, y no van de la mano con otros signos de reacciones anafilactoides/o anafilácticas. Dicha reacción puede llevar a una caída severa en la tensión arterial. La inyección intravenosa rápida incrementa el riesgo de reacciones hipotensoras. En caso de hipertermia, o después de una inyección demasiado rápida, puede haber una caída en la tensión arterial dosis-dependiente y crítica, sin otro signo de intolerancia al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, anuria, nefritis intersticial, oliguria, proteinuria y daño renal.

### **Posología y método de administración:**

Lisalgil® solamente debe ser aplicado de forma intravenosa o intramuscular profunda. Su uso inadvertido de forma arterial puede provocar necrosis en el área vascular distal. La solución debe ser previamente calentada a temperatura corporal.

Lisalgil® solamente debe ser aplicado parenteralmente en caso de dolor importante p ej. dolor tipo cólico severo.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Por dosis: 1-2 mL intravenosa o intramuscular, hasta una dosis diaria de 10mL.

Niños:

El siguiente esquema de dosificación por dosis debe ser utilizado como guía:

EDAD	PESO CORPORAL (KG)	DOSIS
Niños de 13 a 14 años	(de 46 a 53 kg)	0.8 – 1.8 mL
Niños de 10 a 12 años	(de 31 a 45 kg)	0.5 – 1.5 mL
Niños de 7 a 9 años	(de 24 a 30 kg)	0.4 – 1.0 mL
Niños de 4 a 6 años	(de 16 a 23 kg)	0.3 – 0.8 mL
Niños de 1 a 3 años	(de 9 a 15 kg)	0.2 – 0.5 mL
Niños de 3 años a 11 meses	(de 5 a 8 kg)	0.1 – 0.2 mL

Se debe contar con equipo adecuado para tratar casos raros de choque cuando se administre Lisalgil® en forma parenteral.

La causa más común de la caída crítica de la tensión arterial es la aplicación rápida, por lo cual, la inyección intravenosa debe ser aplicada lentamente (no más de 1 mL por minuto) con el paciente en decúbito. Se debe vigilar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y respiratoria. En vista que la caída de la tensión arterial no alérgica es dosis dependiente, la administración de dosis mayores a 1gr de metamizol deberá ser particular y cuidadosamente considerada.

Las ampollitas de Lisalgil® pueden ser mezcladas o diluidas en solución glucosada al 5%, solución salina al 0.9% o solución Ringer lactato. Las mezclas de éste tipo se mantienen estables por un periodo corto por lo cual deben ser administradas inmediatamente.

Debido a la posibilidad de incompatibilidad, Lisalgil® no debe ser mezclado con otros medicamentos en la misma jeringa

Lisalgil® no deberá usarse por un lapso prolongado o a dosis altas sin que lo haya prescrito y controlado por un médico o un dentista.

Lactantes y niños:

En niños menores de 1 año de edad, Lisalgil® debe ser utilizado solamente por vía intramuscular. En lactantes y niños, estas dosis pueden ser usadas hasta 4 veces al día. Lisalgil® no debe ser administrado en niños menores de 3 meses de edad.

Pacientes ancianos:

La dosis deberá reducirse para los pacientes ancianos ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede retrasarse.

Condición general deteriorada y problemas con la depuración de creatinina:

La dosis deberá reducirse para los pacientes con una condición general deteriorada y problemas con la depuración de creatinina ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede retrasarse.

Función renal y hepática dañada:

Debido a que la tasa de eliminación se reduce en presencia de daño en la función renal y hepática, deberán evitarse las dosis altas repetidas; no es necesario reducir la dosis si el producto se utiliza solo por un lapso corto; no existe experiencia con el uso a largo plazo.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El metamizol puede causar una reducción en la concentración de ciclosporina sódica. Debe monitorearse la concentración de ciclosporina sérica si se usa en combinación con Lisalgil®. El Lisalgil® y el alcohol pueden influir en los efectos el uno del otro. El uso concomitante de Lisalgil® y clorpromazina pueden causar hipotermia severa. Las pirazonas pueden causar

interacciones con los anticoagulantes orales, captopril, litio, metotrexato y triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. No se sabe hasta qué grado el metamizol causa estas interacciones.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No existen datos adecuados del uso de Lisalgil® durante el embarazo. El metamizol atraviesa la placenta. En estudios con animales, no hubo signos para sugerir que el metamizol tiene algún efecto teratogénico (por favor referirse a "Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad").

Debido a que no ha habido suficiente experiencia con humanos, el Lisalgil® no deberá usarse durante el primer trimestre; durante el segundo trimestre sólo deberá usarse si los beneficios esperados sobrepasan de manera notable los riesgos. Aunque el metamizol sólo es un inhibidor ligero de la síntesis de prostaglandina, la posibilidad de la obstrucción prematura de los conductos arteriosos (Botalli) y las complicaciones perinatales como resultado de la reducción de la agregación plaquetaria en el niño y la madre no pueden descartarse. Por lo tanto, el Lisalgil® está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Los metabolitos de metamizol se excretan en la leche materna. Mientras se use el metamizol y durante al menos 48 horas posteriores a la última dosis, deberá evitarse la lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han hecho estudios sobre los efectos de la habilidad para manejar o usar maquinaria. Si se toma con la dosis recomendada, este producto no se espera que afecte la concentración o la capacidad de reacción. Sin embargo, como precaución, los pacientes deberán estar enterados al menos de que si se toman dosis más altas, cabe la posibilidad de que su capacidad de reacción se vea deteriorada; los pacientes deberán evitar usar maquinaria, conducir o realizar actividades peligrosas. Esto aplica en particular, en combinación con el uso concomitante con bebidas alcohólicas.

### **Sobredosis:**

Síntomas: Después de una sobredosis aguda, se ha observado, náusea, vómito, dolor abdominal, deterioro en la función renal /insuficiencia renal aguda (e.g. manifestada como nefritis intersticial) y - en casos más raros - síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y una baja en la presión arterial o incluso choque y taquicardia. Después de dosis muy altas, la eliminación del metabolito del ácido rubazónico puede causar una decoloración rojiza de la orina.

Terapia: No se conoce ningún antídoto específico para el metamizol. Si el metamizol se administrara recientemente, las medidas de reducción de la absorción (e.g. carbón activado) pueden darse en un esfuerzo por limitar la absorción del cuerpo. El principal metabolito (4-N-metil-amino-antipirina) puede eliminarse por medio de hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración de plasma. Tratamiento de intoxicación y prevención de complicaciones severas, puede requerir monitoreo médico intenso general y específico y tratamiento.

Medidas agudas en caso de intolerancia severa al medicamento (choque):

A los primeros signos (e.g. reacciones cutáneas tales como urticaria y enrojecimiento, agitación, cefalea, sudoración profusa, náusea) dejar de inyectar de inmediato. Deje la cánula en la vena o coloque un acceso venoso. Además de las medidas normales de urgencia tales como ladear la cabeza y la parte superior trasera del cuerpo, mantener las vías aéreas, administrar oxígeno, tal vez sea necesario también administrar simpático miméticos, expansores de volumen o glucocorticoides.

## **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Pirazonas. Código ATC: N02BB

Metamizol, principio activo de Nolotil 0,4 g/ml solución inyectable, es una pirazona analgésica, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente. Los datos sugieren que metamizol y su principal metabolito (metil-aminoantipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

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

### Absorción

Después de la administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en los jugos gástricos hacia el metabolito principal, 4-metilaminoantipirina, (4-MAA), que se absorbe de inmediato. Después de su ingesta oral, el metamizol se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad de las tabletas fue de 85% y para la vía I.M. de 87%. No existe efecto relevante de ingesta concomitante de alimento en la farmacocinética del metamizol.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de 4-MAA es de 58%. Los metabolitos posteriores del metamizol se unen a las proteínas plasmáticas del siguiente modo: 4-amino-antipirina 48%, 4-formilaminoantipirina 18% y 4-acetilaminoantipirina 14%. El metamizol puede atravesar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche materna de las madres lactando.

### Metabolismo

El principal metabolito del metamizol, 4-MAA, se metaboliza más aún en el hígado por oxidación y demetilación, que es seguida por la acetilación. Los principales metabolitos del metamizol son 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El examen de los cuatro principales metabolitos del metamizol muestra que el efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio del metamizol puede atribuirse a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

### Eliminación

En pacientes sanos, después de la administración oral y endovenosa, más del 90% de la dosis se excreta en la orina en un lapso de 7 días. La vida media de eliminación del metamizol radioetiquetado es aproximadamente de 10 horas.

Para el 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis oral única es de 2.7 horas, para otros metabolitos principales la vida media de eliminación es de 3.7 a 11.2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápido que los adultos. En voluntarios ancianos sanos la vida media de eliminación del 4-MAA fue significativamente más larga y la depuración del 4-MAA significativamente más baja que en los sujetos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática, las vidas medias de eliminación de 4-MAA y 4-FAA aumentaron hasta tres veces. En los pacientes con daño renal, la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) se redujo. Por lo tanto, las dosis altas deberán evitarse en individuos con deterioro hepático y renal.

### General

Todos los metabolitos del metamizol muestran una farmacocinética no-lineal. No se conoce la relevancia clínica del fenómeno. Durante el tratamiento a corto plazo, la acumulación de los metabolitos es de una importancia menor.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 24 de diciembre de 2014.