

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

Indicaciones terapéuticas:

Analgésico-antipirético.

Para el tratamiento sintomático de los procesos que cursen con dolor moderado o dolor agudo severo, incluyendo dolor tipo cólico y dolor tumoral. Fiebre alta que no respondan a las medidas terapéuticas generales.

Contraindicaciones:

LISALGIL® está contraindicado en:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a las pirazonas o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.

Los pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema; es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos tales como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria).

Tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).

Mujeres en período de lactancia.

Está contraindicado en niños menores de 15 años.

El uso de este producto está contraindicado en el caso de enfermedades hereditarias poco comunes que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto.

Precauciones:

Reacciones hematológicas (como agranulocitosis o pancitopenia).

Este producto contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de shock y agranulocitosis (véase la sección “Reacciones secundarias y adversas”).

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas tales como: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y pancitopenia; debe suspenderse de inmediato el tratamiento con LISALGIL NF ® y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) debe ser monitoreado hasta que haya vuelto a la normalidad (Ver la sección “Reacciones adversas y efectos secundarios”). La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Todos los pacientes deben ser advertidos sobre consultar al médico inmediatamente si durante el tratamiento con LISALGIL ® se presentan signos y síntomas que siguieran discrasia sanguínea (por ejemplo: malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, hemorragia o palidez).

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a LISALGIL ® (p. ej., agranulocitosis) también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar ante otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de LISALGIL ®, implica un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente al LISALGIL ® es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema (véase la sección “Contraindicaciones”);

Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales;

Urticaria crónica;

Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservadores (p. ej., benzoatos);

Intolerancia al alcohol. Estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa.

La probabilidad de un choque anafiláctico es mayor en pacientes susceptibles. Por lo tanto, deben tomarse las precauciones necesarias en pacientes con asma o atopia.

La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado (véase la sección “Contraindicaciones”).

Antes de la administración de LISALGIL ®, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones

anafilactoides, LISALGIL ®, debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si LISALGIL ®, se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafilactoide a LISALGIL ® también tienen un riesgo elevado de presentar un reacción similar con otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones aisladas de hipotensión.

LISALGIL ® puede causar reacciones hipotensivas (véase la sección “Reacciones secundarias y adversas”). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.

El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

Pacientes con hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos);

Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. LISALGIL ® requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones graves de la piel.

Las reacciones potencialmente graves en la piel como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (TEN) han sido reportadas bajo el tratamiento con metamizol. Si se desarrollan signos y síntomas de SJS o TEN (como erupciones en la piel a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con LISALGIL ® debe interrumpirse inmediatamente y nunca ser suministrado de nuevo.

Los pacientes deben ser advertidos sobre los signos y síntomas; así como realizar un monitoreo sobre las reacciones que puedan presentarse en la piel, sobre todo en las primeras semanas del tratamiento.

Sangrado gastrointestinal.

Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían recibido una sobredosis de metamizol.

Riesgo en poblaciones especiales.

En los pacientes de edad avanzada o de los pacientes con insuficiencia renal o hepática LISALGIL ® debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las precauciones n (véase la sección “Dosis y vía de administración”).

Precauciones sobre los excipientes:

Cada tableta de 500 mg contiene 32.7 mg de sodio. Este medicamento contiene 261.6 mg de sodio por dosis máxima recomendada al día para adultos. Esto debe considerarse para aquellos pacientes que tienen una dieta controlada de sodio. Lo anterior debe considerarse para pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Cada tableta contiene 18 mg de sacarosa, que resulta en 144 mg por dosis máxima recomendada al día de sacarosa en adultos. Pacientes con condiciones hereditarias raras de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias:

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Si se administra en la dosis recomendada, no es dable esperar que este producto afecte la concentración ni las reacciones. No obstante, como medida de precaución, al menos en el caso de la administración de dosis altas, debe advertirse a los pacientes respecto de la posibilidad de que se produzcan reacciones de deterioro de tales facultades; por lo tanto, los pacientes deben evitar operar maquinaria, conducir vehículos o realizar actividades peligrosas. Esto aplica especialmente en el caso de la combinación del producto con alcohol.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Agranulocitosis (incluso casos fatales) y posterior septicemia (incluso casos fatales).
- leucopenia
- Trombocitopenia
- Anemia aplásica, pancitopenia (incluyendo casos fatales).

Se presume que se trata de reacciones inmunológicas. La posibilidad de que se produzcan reacciones de este tipo existe aunque el metamizol ya se haya administrado anteriormente sin complicaciones.

Existen indicios que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede incrementarse si se utiliza por más de una semana LISALGIL[®]. La agranulocitosis se manifiesta en la forma de pirexia, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del aparato genital e inflamación anal. Estos signos pueden ser mínimos en los pacientes tratados con antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es escasa o nula. Se observa una marcada elevación de la tasa de sedimentación eritrocitos; los granulocitos evidencian una reducción considerable o directamente están ausentes. Pueden presentarse valores anómalos en los parámetros de hemoglobina, recuento eritrocitario y recuento plaquetario.

Se recomienda vehementemente discontinuar de inmediato el uso de LISALGIL[®] y efectuar una consulta médica, sin esperar a que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio, en el caso de observarse un deterioro inesperado en el estado general del paciente, o de presentarse un cuadro febril que no cede o reaparece, o de producirse cambios con dolor en la mucosa de la boca, la nariz y la garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, de la piel y del tejido subcutáneo.

Shock anafiláctico, en algunos casos con desenlace fatal, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente luego de la administración por vía parenteral)

Necrólisis epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson

Asma en pacientes con síndrome asmático por analgésicos

Erupción por fármaco

Erupción maculopapular

Reacciones cutáneas

Hipersensibilidad

Las formas leves de estas reacciones (p. ej., reacciones de la piel y las mucosas, como prurito, sensación de ardor, eritema, hinchazón, así como también disnea y trastornos gastrointestinales) pueden dar lugar a reacciones más severas (p. ej., urticaria generalizada, angioedema severo con compromiso de la zona de la laringe, broncoespasmo severo, arritmia, descenso de la presión arterial, en ocasiones con elevación inicial de la presión arterial). Por lo tanto, el uso de LISALGIL[®] debe discontinuarse de inmediato en el caso de producirse reacciones cutáneas. En el caso de reacciones cutáneas severas, debe efectuarse una consulta médica de inmediato.

Debe iniciarse el tratamiento apropiado tan pronto surjan signos/síntomas de una reacción anafiláctica.

Trastornos cardíacos.
Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares.
Shock
Hipotensión

Las reacciones de hipotensión producidas durante el uso o después del mismo pueden estar inducidas por el fármaco, y pueden no necesariamente estar acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Las reacciones de este tipo pueden conducir a un descenso severo de la presión arterial. En el caso de hiperpirexia existe la posibilidad de que se produzca una caída crítica y dependiente de la dosis en la presión arterial, sin ningún otro signo de intolerancia al fármaco.

Trastornos gastrointestinales.
Hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios.
Falla renal aguda
Anuria
Nefritis intersticial
Oliguria
Proteinuria
Insuficiencia renal
Cromaturia

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

Posología y método de administración:

En principio, debe seleccionarse la dosis más baja para el control del dolor y la fiebre.

LISALGIL[®] Tabletas:

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1-2 tabletas hasta 4 veces al día.

Las tabletas no deben masticarse, pero tomarse con bastante líquido.

Si el dolor persiste o empeora, debe realizarse una consulta médica para determinar la causa de los síntomas.

Este producto medicinal no debe usarse durante períodos prolongados ni en dosis más altas a menos que sea por indicación de un profesional médico o un odontólogo. En el caso de un tratamiento prolongado, deben controlarse los valores hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria).

Pacientes de edad avanzada:

Debe reducirse la dosis en los pacientes de edad avanzada, puesto que en dichos pacientes puede haber un retardo en la eliminación de los metabolitos del metamizol.

Deterioro del estado general y deterioro de la depuración de creatinina:

Debe reducirse la dosis en los pacientes que presenten un deterioro de su estado de salud general y un deterioro de la depuración de la creatinina, ya que la eliminación de los metabolitos del metamizol puede verse demorada.

Insuficiencia de la función renal y hepática:

Dado que la velocidad de eliminación se reduce en presencia de deterioro de la función hepática y renal, en dichos casos debe evitarse la administración de dosis múltiples altas. No es necesario reducir la dosis si el producto se utiliza sólo por un lapso breve. No existe experiencia en torno al uso prolongado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ciclosporina.

El metamizol puede provocar una reducción de las concentraciones séricas de la ciclosporina. Deben controlarse los valores de ciclosporina sérica cuando se utiliza en combinación con LISALGIL®.

Alcohol.

LISALGIL® y el alcohol pueden tener efectos cruzados.

Metotrexato.

La administración concomitante del metamizol con el metotrexato, puede incrementar la toxicidad en sangre de este último, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

Clorpromazina.

El uso concomitante de LISALGIL® y clorpromazina puede provocar hipotermia severa.

Ácido acetilsalicílico.

El metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran concomitantemente. LISALGIL® debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando ácido acetilsalicílico en dosis bajas como cardioprotector.

Bupropión.

Los niveles sanguíneos de bupropion se pueden reducir por el metamizol. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos se administran de forma concomitantemente.

Interacciones adicionales de pirazolona.

Las pirazonas pueden provocar interacciones con los anticoagulantes orales, el captopril, el litio, el metotrexato y el triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y los diuréticos puede verse afectada por las pirazonas. Se desconoce la magnitud de estas interacciones del metamizol.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

No han sido reportadas en personas carentes de hipersensibilidad al medicamento.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de LISALGIL® durante el embarazo. El metamizol atraviesa la barrera placentaria. En los estudios en animales, no hubo signos que sugirieran

un efecto teratógeno del metamizol (Véase la sección “Precauciones y Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad”).

Puesto que no existe experiencia suficiente en los seres humanos, LISALGIL® no debe usarse durante el primer trimestre de gestación; durante el segundo trimestre, puede utilizarse únicamente si el beneficio previsto supera claramente los riesgos involucrados.

Si bien el metamizol es apenas un inhibidor leve de la síntesis de prostaglandinas, no puede descartarse la posibilidad de que se produzca una obstrucción prematura del ducto arterial (Botalli) y complicaciones perinatales como resultado de la reducción de la agregación plaquetaria en el niño y en la madre. Por lo tanto, el uso de LISALGIL® está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. Debe evitarse la lactancia durante el uso de metamizol y durante un lapso de como mínimo 48 horas a partir de la última dosis.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Síntomas:

Tras una sobredosis aguda, se ha observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, insuficiencia renal/falla renal aguda (p. ej., manifestada como nefritis intersticial) y, en casos más raros, síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.

Tras la administración de dosis muy elevadas, la eliminación del metabolito ácido rubazónico puede dar lugar a una coloración rojiza en la orina.

Terapia:

No existe ningún antídoto específico conocido para el metamizol. Si la administración del metamizol es muy reciente, pueden implementarse medidas para reducir la absorción (p. ej., carbón activado) para tratar de limitar la absorción al organismo. El metabolito principal (4-N-metil-amino-antipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de las complicaciones severas pueden requerir de un tratamiento y monitoreo médico intensivo específico y general.

Medidas agudas en el caso de intolerancia severa al fármaco (shock):

Ante la aparición de los primeros signos (p. ej., reacciones cutáneas tales como urticaria y sofocos/rubefacción, inquietud, cefalea, sudoración profusa y náuseas), debe interrumpirse de inmediato la administración.

Debe dejarse colocada una cánula o preparar un acceso venoso. Además de las medidas de emergencia habituales, como inclinar hacia atrás la cabeza y el tronco, mantener permeables las vías aéreas y administrar oxígeno, puede ser necesario administrar simpatomiméticos, expansores de volumen o glucocorticoides.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N02BB

Grupo Terapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Pirazonas

El metamizol, es el principio activo de la LISALGIL®, es un analgésico no narcótico derivado de pirazona con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no ha sido investigado por completo. Algunos datos indican que el metamizol y el

principal metabolito (4-N-metilamino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede lograrse un efecto antiflogístico que puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

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

Absorción

Tras la administración por vía oral, el metamizol es hidrolizado rápidamente en los jugos gástricos con la consecuente formación de su metabolito principal, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que se absorbe fácil y rápidamente. Tras la administración por vía oral, el metamizol se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad de 4-MAA en el caso de los comprimidos fue del 85 % - 93 % y en el caso de la administración por vía intramuscular (i.m.) fue del 87 %. Los valores medios de $t_{máx}$ fueron de 1.2 a 2 horas para la administración por vía oral y de 1,7 horas para la administración por vía i.m.

El consumo concomitante de alimentos no tiene ningún efecto relevante sobre la farmacocinética del metamizol.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas del 4-MAA es del 58 %. Los demás metabolitos del metamizol se ligan a las proteínas plasmáticas en los siguientes grados: 4-amino-antipirina, en un 48 %; 4-formilaminoantipirina, en un 18 %; y 4-acetilaminoantipirina, en un 14 %. El metamizol atraviesa la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Metabolismo

El metabolito principal del metamizol, 4-MAA, es posteriormente metabolizado por el hígado mediante un proceso de oxidación y posterior desmetilación seguido de acetilación. Los metabolitos principales del metamizol son: 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). La evaluación de los cuatro metabolitos principales del metamizol indica que el efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio del metamizol puede atribuirse a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación

En los hombres sanos, tras la administración oral e intravenosa, más del 90 % de la dosis se excreta en la orina en un lapso de 7 días. La semivida de eliminación del metamizol radiomarcado es de aproximadamente 10 horas.

En el caso de 4-MAA, las semividas de eliminación terminal para las diferentes vías de administración se ubican en el rango de $2,5 \pm 0,06$ a $3,2 \pm 0,8$; para los demás metabolitos principales, la semivida de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas.

En los niños, los metabolitos se eliminan más rápidamente que en los adultos.

En los voluntarios sanos de edad avanzada, la semivida de eliminación de 4-MAA fue significativamente más prolongada y la depuración de 4-MAA fue significativamente menor que en los sujetos jóvenes.

En los pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y de 4-FAA se incrementaron por un factor de aproximadamente 3. En los pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) se ve reducida. Por lo tanto, deben evitarse las dosis altas en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Linealidad/No linealidad

Todos los metabolitos del metamizol presentan una farmacocinética no lineal. Se desconoce la relevancia clínica de este fenómeno. Durante el tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos no reviste mayor importancia.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2015.