

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Lisalgil® (metamizol magnésico)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVDC/AL con 10 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., CIUDAD MÉXICO, MÉXICO.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., CIUDAD MÉXICO, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	M-08-123-N02
Fecha de Inscripción:	3 de octubre de 2008
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Metamizol magnésico	500,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Analgésico-antipirético.

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

Contraindicaciones:

está contraindicado en:

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

Pacientes con síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo angioedema-urticaria, p.e. pacientes desarrollan broncoespasmo u otra reacción anafilactoide como respuesta a los salicilatos, paracetamol u otro analgésico no-narcótico tales como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Disfunción de la médula ósea (p.e. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencias genéticas de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

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

El tercer trimestre del embarazo (véase “Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).

Adolescentes menores de 15 años.

En caso de condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto (véase “Precauciones Generales”) el uso de este producto está contraindicado.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Contiene metamizol, un derivado de pirazolona, el cual tiene un riesgo raro pero mortal de ocasionar agranulocitosis y estado de shock (véase “Reacciones Secundarias y Adversas”).

Los pacientes que desarrollan una reacción anafilactoide con Lisalgil® NF también se encuentran en un alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no-narcóticos.

Los pacientes que desarrollan una reacción anafilactoide o inmunológica con Lisalgil® NF (p.e. agranulocitosis) también se encuentran en un alto riesgo de reaccionar de manera similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

En caso de que existan señales clínicas de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil® se debe discontinuar inmediatamente y se debe monitorear el conteo sanguíneo (incluyendo el conteo sanguíneo diferencial). No se debe retrasar la discontinuación del tratamiento hasta obtener los resultados de las pruebas de laboratorio.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente severas con Lisalgil® NF es notablemente superior en pacientes con:

Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos del tipo angioedema-urticaria (véase “Contraindicaciones”).

Asma bronquial o infecciones crónicas de las vías respiratorias que pudieran estar asociadas a rinosinusitis, pólipos nasales y urticaria crónica.

Intolerancia a los agentes colorantes (p.e. tartracina) y/o conservadores (p.e. benzoatos).

Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan hasta con cantidades diminutas de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial. Este tipo de intolerancia puede ser indicativo del síndrome asmático inducido por analgésicos sin diagnosticar (véase “Contraindicaciones”).

Lisalgil® puede ocasionar reacciones de hipotensión (véase “Reacciones secundarias y adversas”). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la administración parenteral que con la administración enteral.

El riesgo de dichas reacciones también se incrementa en casos de:

Pacientes con antecedentes de hipotensión arterial, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia de la circulación incipiente. (Como en pacientes con ataques al corazón o politrauma).

Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, es esencial un diagnóstico cuidadoso y un monitoreo estrecho en estos pacientes. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p.e. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de reacciones de hipotensión. El uso de Lisalgil® requiere un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos en pacientes en los

cuales se debe evitar una caída en la presión arterial a toda costa, como en el caso de trastornos graves de la arteria coronaria o estenosis relevante de los vasos sanguíneos que suministran al cerebro.

Lisalgil® sólo debe ser utilizado después de una evaluación beneficio-riesgo apropiada y de que se toman las precauciones necesarias en pacientes de la tercera edad o con insuficiencia renal o hepática (véase “Dosis y vía de administración”).

Antes de la administración de Lisalgil®, los pacientes deben ser cuestionados de manera apropiada. Lisalgil® sólo debe utilizarse en pacientes con un riesgo alto de presentar reacciones anafilactoides después de considerar los potenciales riesgos con relación a los beneficios esperados. Si Lisalgil® es administrado en tales casos, los pacientes deben ser monitoreados de manera muy estrecha y garantizarse un estado de emergencia en espera.

Se ha reportado sangrado intestinal en pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes han recibido de manera concomitante otros tratamientos asociados con sangrado gastrointestinal (p.e. AINEs), o han recibido sobredosis de metamizol.

Cada tableta de 500 mg contiene 32.7 mg de sodio. Este producto medicinal contiene 261.6 mg de sodio por dosis diaria máxima recomendada en adultos. Esto de ser tomado en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

Cada tableta contiene 18 mg de sucrosa, resultando en 144 mg de sucrosa por dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los pacientes con condiciones hereditarias raras de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración de dosis elevadas.

Efectos indeseables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Agranulocitosis (incluyendo casos fatales) y sepsis subsecuente (incluyendo casos fatales)

Leucopenia

Trombocitopenia

Se presume que hay reacciones inmunológicas. Pueden ocurrir aún si el metamizol se administró previamente sin complicaciones.

Existen señales que sugieren un riesgo elevado de agranulocitosis si se utiliza Lisalgil® por más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta como pirexia, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estas señales pueden ser mínimas en pacientes tratados con antibióticos. La linfadenopatía y esplenomegalia pueden presentarse en menor medida o no presentarse en lo absoluto. La tasa de sedimentación de los glóbulos rojos es notablemente superior, los granulocitos se reducen considerablemente o se ausentan por completo. La hemoglobina, el conteo de glóbulos rojos y plaquetas pueden ser anormales. En caso de sospecha es necesario un control del hematograma. Es altamente recomendable discontinuar el uso de Lisalgil® inmediatamente y consultar a un médico, no sólo cuando los resultados de laboratorio se encuentren disponibles, más bien si existe un deterioro no esperado en la condición general del paciente, si la fiebre persiste o reaparece, o si se presentan cambios en las mucosas de la boca, nariz y garganta acompañados de dolor.

Trastornos del sistema inmune, de la piel y del tejido subcutáneo

Shock anafiláctico incluyendo casos fatales, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente después de la administración parenteral)

Necrosis epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens Johnson

Asma en pacientes con síndrome asmático inducido por analgésicos

Erupción por medicamentos

Rash maculo-papular

Reacciones de la piel

Hipersensibilidad

Las reacciones más leves (p.e. reacciones de la piel y mucosas, tales como prurito, sensación de quemazón, eritema, inflamación, así como disnea y trastornos gastrointestinales) pueden conducir a reacciones más severas (p.e. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la región de la laringe, broncoespasmo severo, arritmia, hipotensión a veces con hipertensión inicial). Por lo tanto, Lisalgil® deberá discontinuarse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones severas en la piel, se deberá buscar atención médica de inmediato.

Se debe iniciar el tratamiento adecuado tan pronto como los síntomas de anafilaxias aparezcan.

Trastornos vasculares

Shock

Hipotensión

Las reacciones de hipotensión durante o después del uso de Lisalgil® pueden ser inducidas por el medicamento, y no se relacionan con otros síntomas de reacciones anafilactoides/anafilácticas. Tal reacción puede conducir a un descenso grave en la presión arterial.

En caso de hiperpirexia, puede ocurrir un descenso crítico y dependiente de la dosis de la presión arterial sin otras señales de intolerancia al medicamento.

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios

Falla renal aguda

Anuria

Nefritis intersticial

Oliguria

Proteinuria

Disfunción renal

Posología y método de administración:

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

DOSIS:

En un principio, se debe elegir la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1-2 tabletas de ser necesario cada 6 u 8 horas en 24 horas.

Las tabletas no deben ser masticadas, sino tragadas con líquidos.

Si el dolor persiste o empeora, se debe consultar a un médico para investigar la causa de los síntomas.

Este producto no debe usarse por un periodo prolongado de tiempo o en dosis altas sin la prescripción de un médico o un dentista. En caso de utilizar este producto por largos periodos de tiempo, se debe monitorear el conteo de células sanguíneas (incluyendo el conteo sanguíneo diferencial).

Pacientes de la tercera edad:

La dosis debe reducirse en pacientes de la tercera edad, ya que la eliminación de los metabolitos del metamizol se puede ver afectada.

Disfunciones generales y disfunción en el aclaramiento de creatinina:

La dosis debe reducirse en pacientes con disfunciones generales y en el aclaramiento de la creatinina, ya que la eliminación de los metabolitos del metamizol se puede ver afectada.

Disfunción renal y hepática:

Ya que la tasa de eliminación es reducida en presencia de disfunción renal y hepática, se deben evitar dosis repetidas. No hay necesidad de reducir la dosis si el producto es utilizado sólo por un corto periodo de tiempo. 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 sérica. Se debe monitorear la concentración de ciclosporina sérica si se utiliza en combinación con Lisalgil®.

Es recomendable evitar las bebidas alcohólicas en tanto se esté recibiendo la medicación con metamizol porque pueden tener efectos cruzados.

El uso concomitante de Lisalgil® y clorpromazina puede ocasionar hipotermia grave.

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados acerca del uso de Lisalgil® durante el embarazo. El metamizol cruza la placenta. En estudios con animales, no hubo señales para sugerir que el metamizol tiene efectos teratogénicos (véase "Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad").

Debido a la falta de experiencia en humanos, Lisalgil® no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo; durante el segundo trimestre del embarazo, sólo se debe utilizar si los beneficios esperados claramente superan los riesgos.

Aunque el metamizol es un inhibidor moderado de la síntesis de prostaglandinas, no se puede descartar la posibilidad de la obstrucción prematura de los ductos arteriales (Botalli) y complicaciones perinatales como resultado de una reducción en la agregación plaquetaria en el niño y la madre.

Por lo tanto, Lisalgil® está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los metabolitos del metamizol son excretados en la leche materna. Se debe evitar la lactancia mientras se utiliza metamizol y por lo menos 48 horas después de la dosis final.

Aun cuando no se ha evidenciado daño fetal, no se administre durante el embarazo ni en la lactancia, ni por periodos prolongados.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias. Si se administra en las dosis recomendadas, no se espera que este producto afecte la capacidad de concentración o de reacción. Sin embargo, como precaución, se debe advertir a los pacientes que por lo menos si se ingieren dosis mayores, se debe tener en cuenta la posibilidad de insuficiencia en la capacidad de reacción; por lo tanto los pacientes deben evitar operar maquinarias, conducir o realizar actividades peligrosas. Esto aplica particularmente a combinaciones con alcohol.

Sobredosis:

Síntomas:

Después la sobredosificación se ha observado náusea, gastritis, vómito, dolor abdominal, disfunción renal/falla renal aguda (p.e. manifestada como nefritis intersticial), y - en casos más raros - síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y un descenso en la presión sanguínea o hasta estados de shock y taquicardia.

Después de dosis muy altas, la eliminación del metabolito ácido rubazónico puede causar decoloración rojiza de la orina.

Terapia:

No existe un antídoto específico del metamizol. Sólo si se administra el metamizol recientemente, se pueden administrar compuestos para reducir la absorción (p.e. carbón activado) como un esfuerzo para limitar la absorción en el cuerpo. El metabolito mayoritario (4-N-metil-amino-antipirina) puede ser eliminado por medio de hemodiálisis, hemo filtración, hemoperfusión o filtración de plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones severas, pueden requerir monitoreo y tratamiento médico intensos específicos y generales.

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:

El metamizol sódico, el principio activo de Lisalgil® , es un analgésico pirazolónico no-narcótico con propiedades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y espasmolíticas. No se conoce el mecanismo de acción completamente. Los datos sugieren que el metamizol y su metabolito principal (4-N-metilamino-entipirina) pueden actuar por impregnación neuronal en los receptores periféricos y en el sistema nervioso central. A dosis supra-terapéuticas se puede alcanzar un efecto antiflogístico que puede ser el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

El efecto analgésico máximo se obtiene a partir de la primera hora de su administración oral. Se ha demostrado que el 4-MAA y 4-AAP son inhibidores de la síntesis de

prostaglandinas en forma clara y persistente. El metamizol en contraste con la mayoría de AINES es efectivo aún en los casos de hiperalgesia simpática o por elevación de los niveles de prostaglandinas bloqueando su acción en los receptores somáticos y viscerales afectados, siendo particularmente de utilidad para el tratamiento del dolor de tipo espasmódico. Ejerce sus acciones terapéuticas a nivel periférico y central; los metabolitos no ácidos del metamizol (4-MAA y 4-AA) inhiben la liberación de los productos de la ciclooxigenasa del metabolito del ácido araquidónico (tromboxano TBX2 y 6-cetoPG1 alfa) y aumentan simultáneamente la liberación de sustancias del tipo de leucotrienos LTC4. Sus acciones centrales ocurren a nivel subcortical por lo que no provoca sedación ni somnolencia, ejerce efectos anticonceptivos por acciones directas en la sustancia gris periacueductal, en el tálamo y sobre las células off y on de la porción rostral ventromedial de la médula espinal, activando los sistemas descendentes que deprimen la excitación de las neuronas sensitivas ante estímulos nocivos.

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

Absorción

El metamizol presenta una absorción rápida y virtualmente completa después de la administración oral; se hidroliza rápidamente formándose su principal metabolito activo 4-metilaminoantipirina (4-MAA) en el jugo gástrico – el metamizol como tal sólo puede detectarse cuando se administra por vía intravenosa-, la ingestión de alimentos simultáneamente no modifica la Cmax. La biodisponibilidad del 4-MAA es de 85 – 93% tras la administración oral de 1 g de metamizol en tabletas. El pico de la concentración sérica, 13.4 ± 1.8 mcg/ml ocurre entre los 30 – 120 minutos de la administración de una dosis de 480 mg por vía oral. El hecho de que el 50% de la máxima concentración sérica se registre a los 30 minutos de haberse realizado la administración, es indicativo del rápido inicio de la acción analgésica.

Distribución

A las 4 horas de administrar metamizol, los niveles plasmáticos mayores de MAA son de una concentración promedio de 1.9 ± 0.7 g/ml para la vía oral y su nivel máximo en plasma se registra a las 8 horas, siendo la concentración de 0.8 ± 0.6 g/mL; después de 24 horas las concentraciones son de 49% respecto a la concentración máxima. Su distribución es amplia y uniforme y el promedio del volumen de distribución aparente es de 33.5 L.

El porcentaje de unión del metamizol a las proteínas plasmáticas es sumamente bajo y depende esencialmente de la concentración de sus metabolitos: 4-metilaminoantipirina (4-MAA) 57.6%, 4-aminoantipirina (AA) 47.9%, 4-formilaminoantipirina (FAA) 17.8% y 4-acetilaminoantipirina (AAA) 14.2%: la mayor afinidad del MAA y del AA se debe a la mayor liposolubilidad de éstos. El metamizol es capaz de cruzar la barrera placentaria. Los metabolitos son excretados en la leche materna de madres lactantes.

Metabolismo

La metilaminoantipirina se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450 IIB dando lugar a la 4-aminoantipirina (AA), ésta es acetilada para formar 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA); por oxidación del 4-MAA se forma el 4-formilaminoantipirina. El examen de los cuatro metabolitos principales del metamizol muestra que los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación

La vida media de eliminación del metamizol marcado radioactivamente es de 10 horas aproximadamente. La vida media de eliminación del 4-MAA tras administrar una dosis única por vía oral es de 2.7 horas y la de los otros metabolitos es de 3.7 – 11.2 horas. En hombres sanos, éstos se eliminan por vía renal en un $90 \pm 5\%$ de la dosis durante cerca de 7 días, en tanto que una escasa proporción se excreta a través de la leche materna.

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos, sin embargo esto no justifica modificar las dosis recomendadas para la edad pediátrica. En los sujetos de la tercera edad, la vida media de eliminación del 4-MAA es más prolongada que en los jóvenes y el aclaramiento del 4-MAA es significativamente menor que en sujetos más jóvenes, pero este hallazgo no implica la necesidad de realizar ajustes en la dosificación por lo que la dosis deberá administrarse de acuerdo a la respuesta clínica obtenida. Las diferencias farmacocinéticas debido a la naturaleza no ácida del metamizol y de sus metabolitos comparativamente con los otros AINEs, es responsable de la mejor tolerancia gastrointestinal del medicamento.

En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se elevó alrededor de 3 veces. En pacientes con disfunción renal, la eliminación de los metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) es reducida. Por lo tanto se evitan las dosis altas en individuos con insuficiencia hepática y renal.

Linealidad/No-linealidad

Todos los metabolitos del metamizol muestran una farmacocinética lineal. Se desconoce la relevancia clínica del fenómeno. Durante el tratamiento a corto plazo, la acumulación de los metabolitos es de menos importancia.

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

A continuación se enlistan los lineamientos generales que deben considerar nuestros clientes para efectuar descartes y/o destrucciones de productos farmacéuticos:

Los productos farmacéuticos aptos para descarte son los que se encuentren en mal estado o que hayan alcanzado su fecha de vencimiento.

El descarte debe incluir la eliminación total de cualquier etiqueta de identificación del producto y de todo material de envase y empaque que lo contenga.

El método de destrucción del descarte de productos sólidos, líquidos, aerosoles y de semisólidos es el de incineración.

La incineración se lleva a cabo por empresas reguladas por las autoridades mexicanas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2017.