

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nolotil 575 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Metamizol magnésico 575 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor agudo post-operatorio o post-traumático. Dolor de tipo cólico. Dolor de origen tumoral. Fiebre alta que no responda a otros antitérmicos.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis habitual es de una cápsula, 3 ó 4 veces al día.

Forma de administración

Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar, con ayuda de un poco de líquido.

De treinta a 60 minutos después de la administración oral se puede esperar una acción clara.

Pacientes ancianos:

En pacientes ancianos debe disminuirse la dosis ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada.

Pacientes con estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado:

En pacientes con estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado la dosis debe reducirse ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada.

Insuficiencia renal y hepática:

Dado que en casos de insuficiencia renal y hepática la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

La duración del tratamiento depende del tipo y la gravedad de la enfermedad. En el tratamiento a largo plazo con Nolotil es necesario realizar controles regulares del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria.

4.3. Contraindicaciones

Nolotil no se debe utilizar en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a metamizol o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con 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 porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria)
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser advertidos especialmente de que Nolotil únicamente debe ser administrado por prescripción facultativa.

Nolotil contiene metamizol, derivado de la pirazolona y presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a Nolotil también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a Nolotil (p.ej. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Nolotil y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

El riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con Nolotil es claramente más elevado en pacientes con:

- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (ver sección 4.3 Contraindicaciones),
- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
- urticaria crónica,
- intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (p. ej. 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 4.3).

Nolotil puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). 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:

- 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, la indicación debe ser establecida con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. Nolotil 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.

Nolotil sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas adecuadas en pacientes ancianos o pacientes con la función renal o hepática alterada (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Antes de la administración de Nolotil se debe preguntar al paciente si presenta alguna de las características mencionadas anteriormente. En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilactoides, Nolotil sólo se debe utilizar tras una valoración de los posibles riesgos frente a los beneficios esperados. Si Nolotil se administra en estos casos, el paciente debe ser controlado estrechamente por el médico y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metamizol puede causar una disminución de la concentración sérica de ciclosporinas. La concentración sérica de ciclosporinas se debe controlar si se administran conjuntamente con Nolotil.

Junto con el alcohol, pueden potenciarse los efectos tanto de éste, como del fármaco.

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

Las pirazonas pueden interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, litio, metotrexato y triamterene. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por metamizol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre el uso de Nolotil durante el embarazo. Metamizol atraviesa la barrera placentaria. En los estudios en animales, no hubo signos que sugieran que metamizol tenga un efecto teratogénico (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Al no existir experiencia suficiente en humanos, no se recomienda utilizar Nolotil durante el primer trimestre. Durante el segundo trimestre únicamente debe utilizarse si los beneficios esperados superan claramente los riesgos.

Aunque metamizol es solamente un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no puede excluirse la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso (Botalli) y de complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria tanto del neonato como de la madre. Por tanto, Nolotil está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Los metabolitos de metamizol se excretan en la leche materna. Por tanto, debe evitarse la lactancia mientras se usa metamizol y durante las 48 horas siguientes a su administración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aunque no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción, a las dosis más altas, dentro de las recomendadas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

4.8. 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 ($> 1/1.000$ 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

raras	leucopenia
muy raras	agranulocitosis (incluyendo casos mortales), trombocitopenia
frecuencia no conocida	sepsis (incluyendo casos mortales)

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado metamizol con anterioridad sin complicaciones.

Existen signos que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede ser elevado si se usa Nolotil 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. Estos signos pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es 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 celular sanguíneo y el recuento plaquetar pueden ser anormales.

Se recomienda encarecidamente interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nolotil 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 de asma por analgésicos), exantema maculopapuloso
muy raras	necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson
frecuencia no conocida	choque anafiláctico (incluyendo casos mortales), hipersensibilidad

Las reacciones más leves (p. ej., reacciones en piel y mucosas como prurito, 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, broncospasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial. Por lo tanto, el tratamiento con Nolotil 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 administración 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 vasculares

frecuentes	hipotensión
muy raras	choque

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.

En caso de fiebre muy elevada puede producirse una disminución crítica dosis-dependiente en la presión arterial sin otros signos de intolerancia a medicamentos.

Trastornos gastrointestinales

frecuencia no conocida	hemorragia gastrointestinal
------------------------	-----------------------------

Trastornos renales y urinarios

muy raras	fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial
-----------	--

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Después de una sobredosificación aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej. manifestada como una nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso choque y taquicardia.

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

Tratamiento:

No se conoce ningún antídoto específico para metamizol. Si se ha administrado metamizol recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a reducir la absorción (p. ej., carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves, pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (choque)

Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente. Además de las medidas de urgencia habituales como poner al paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Pirazonas, código ATC: N02BB

Metamizol, principio activo de Nolotil 575 mg cápsulas duras, 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 (4-metil-amino-antipirina) 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la 4-metilaminoantipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida. Metamizol administrado por vía oral se absorbe casi de forma completa. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de metamizol.

Distribución

4-MAA se une a las proteínas plasmáticas en un 58%. El resto de metabolitos de metamizol se unen en la siguiente proporción: 4-aminoantipirina (48%), 4-formilaminoantipirina (18%) y 4-acetilaminoantipirina (14%). Metamizol puede atravesar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche de las madres lactantes.

Metabolismo o Biotransformación

El principal metabolito de metamizol, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación. Los principales metabolitos de metamizol son 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-aminoantipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El estudio de los cuatro metabolitos principales de metamizol muestra que

los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio de metamizol se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación

En voluntarios sanos, después de la administración oral e i.v., se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación de metamizol radiomarcado 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 vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

En voluntarios sanos ancianos la vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior, y el aclaramiento 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 deben evitar las dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad aguda por vía oral es baja con valores de DL₅₀ en ratones y ratas entre 3.127 y 4.351 mg/kg. La tolerancia gástrica fue buena y sólo aparecieron erosiones en ratas que recibieron 1000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también puede aparecer en pacientes con sobredosis. En caso de administración intravenosa, la DL₅₀ fue de 2.389 mg/kg en ambas especies.

Los efectos de la administración subcutánea o intravenosa de metamizol durante 4 semanas, a dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día se han estudiado en rata y perro sin que se observe evidencia morfológica de daño orgánico.

Los estudios de toxicidad crónica por vía oral se llevaron a cabo en rata y perro en un rango de dosis de 100-900 mg/kg/día sin daños morfológicos evidentes.

En un estudio de fertilidad por vía oral en ratas no se observaron influencias en la fertilidad de las generaciones F1 y F2.

Los resultados de los estudios de teratogenicidad no evidenciaron malformaciones.

No hay evidencia de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula:

Indigotina (E132)
Eritrosina (E127)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches conteniendo 10, 20 ó 500 cápsulas, envasadas en tiras blisters.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

(Ver Posología y forma de administración)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Prat de la Riba, 50
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

47.633

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Marzo de 1969
Fecha de la renovación de la autorización: Abril de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2011