

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.

Cápsulas de gelatina dura oblongas, con cuerpo y tapa de color granate opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor agudo moderado o intenso post-operatorio o post-traumático, de tipo cólico o de origen tumoral.
Fiebre alta que no responda a otras medidas terapéuticas incluidos antipiréticos de primera elección.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Debe elegirse la dosis más baja que permita controlar el dolor y la fiebre.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis recomendada es de una cápsula 3 ó 4 veces al día, sin exceder una dosis máxima de 6 cápsulas en 24 horas.

Este medicamento es para su uso a corto plazo. En caso de que el tratamiento deba de prolongarse más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria (ver sección 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada:

En estos pacientes 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.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Nolotil no se debe utilizar en:

- pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones de hipersensibilidad o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen metamizol a, otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- 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. durante o después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas
- lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser advertidos especialmente de que Nolotil es un medicamento de prescripción.

Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia)

Nolotil contiene metamizol, derivado de la pirazolona y presenta riesgo de agranulocitosis, que es raro pero que puede poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8). Este riesgo no depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido metamizol con anterioridad sin haber experimentado esta reacción adversa.

Dado que metamizol está indicado únicamente para dolor agudo y episodios de fiebre alta, se recomienda que la duración del tratamiento no exceda de una semana. En caso de ser necesario prolongar el tratamiento durante más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria (ver sección 4.2 y 4.8).

Cuando aparezcan signos o síntomas clínicos de agranulocitosis o disminución de hematíes, leucocitos o plaquetas en las pruebas de laboratorio, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Nolotil y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad (ver sección 4.8). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Todos los pacientes deben ser informados de que deben interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico si durante el tratamiento con Nolotil aparecen signos y síntomas indicativos de discrasia sanguínea (por ej. malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general).

Los pacientes que muestran reacciones inmunológicas a Nolotil como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides y shock anafiláctico

Nolotil puede producir reacciones anafilácticas y shock anafiláctico que pueden poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8).

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

- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (ver sección 4.3),
- 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).

Por consiguiente, se requiere una precaución especial al utilizar Nolotil en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Nolotil se debe preguntar al paciente si presenta alguna de las características mencionadas anteriormente o en el apartado de contraindicaciones. En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilactoides que no presenten alguna situación que contraindique el uso de Nolotil, se deberá valorar si es pertinente el tratamiento. En caso de que se administre, el paciente debe ser controlado estrechamente por el médico y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a Nolotil, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones de hipotensión severa

Metamizol puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. 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 infarto agudo de miocardio 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 hipotensión. El uso de 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.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente con el tratamiento con metamizol, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o NET (como erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), el tratamiento con Nolotil debe ser suspendido inmediatamente y no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas.

Hemorragia gastrointestinal

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. AINE) asociados con la hemorragia gastrointestinal o habían sufrido una sobredosis de metamizol.

Riesgo en poblaciones específicas

En pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, Nolotil sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metotrexato y otros antineoplásicos

La administración concomitante de metamizol con metotrexato u otros antineoplásicos puede aumentar la toxicidad sanguínea de los antineoplásicos particularmente en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, se debe evitar esta combinación.

Clorpromazina

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

Ácido acetilsalicílico

Metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, Nolotil se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

Bupropión

Metamizol puede reducir los niveles sanguíneos de bupropión. Por consiguiente, se requiere precaución si se usan concomitantemente metamizol y bupropión.

Ciclosporina

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.

Alcohol

Metamizol junto con alcohol puede potenciar los efectos tanto de éste, como del fármaco.

Interacciones adicionales con pirazolonas

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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).

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.

Lactancia

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.

Fertilidad

No se han realizado ensayos clínicos con metamizol sobre el efecto en la fertilidad humana.

Los estudios realizados con metamizol en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

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. A la dosis recomendada, no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Sin embargo, por precaución los pacientes deben saber que por lo menos en el caso de administración de dosis más altas, 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 en combinación con 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 ($\geq 1/1.000$ 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, anemia aplásica, pancitopenia, (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.

La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación 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.

Es necesario advertir al paciente que interrumpa inmediatamente el tratamiento con Nolotil y consulte al médico si aparece algún síntoma o signo de agranulocitosis o anemia aplásica.

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	shock 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.

Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

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.

Trastornos cardíacos

frecuencia no conocida	síndrome de Kounis
------------------------	--------------------

Trastornos vasculares

frecuentes	hipotensión
muy raras	shock

Las reacciones de hipotensión pueden presentarse durante o después del tratamiento con Nolotil y no ir acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Estas reacciones pueden derivar en un shock.

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos renales y urinarios

muy raras	fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial
frecuencia no conocida	cromaturia

La eliminación del ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, puede causar una coloración rojiza de la orina, la cual desaparece después de la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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 shock 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 (shock)

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 el 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 de edad avanzada 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 procede.

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

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

(Ver sección 4.2)

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 1969
Fecha de la renovación de la autorización: Abril 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018