

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.

No se conoce ningún antídoto específico para dipirona. Si se ha administrado dipirona 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.

La orfenadrina citrato es tóxica en caso de sobredosis y normalmente induce efectos anticolinérgicos. En una revisión de la toxicidad de la Orfenadrina citrato, se encontró que la dosis letal mínima era de 2 a 3 gramos para adultos; sin embargo, el rango de toxicidad es variable e impredecible. El tratamiento para la sobredosis de orfenadrina citrato consiste en la evacuación del contenido del estómago (cuando sea necesario), carbón en dosis repetidas, monitorización intensiva y tratamiento de apoyo adecuado de cualquier efecto anticolinérgico emergente.

Propiedades farmacológicas

El modo de acción terapéutica de la Orfenadrina citrato no ha sido claramente identificado, pero puede estar relacionado con sus propiedades analgésicas. La cual está potenciada por la presencia de la Dipirona en la presente fórmula. Orfenadrina citrato no relaja directamente los músculos esqueléticos tensos en el hombre. El citrato de orfenadrina también posee acciones anticolinérgicas.

Farmacocinética

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

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

El principal metabolito de dipirona, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación. Los principales metabolitos de dipirona 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 dipirona muestra que los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio de dipirona se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

En voluntarios sanos, después de la administración oral e IV, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación de metamisol 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.

Lista de excipientes

Novemina Flex comprimidos: azúcar, almidón de maíz, povidona, talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina.

Novemina Flex solución inyectable: agua para inyectables.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C.

Presentaciones

Novemina Flex comprimidos: envases conteniendo 8, 24, 64 y 96 comprimidos.

Novemina Flex solución inyectable: envases conteniendo 3 y 25 ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

22012025

NOVEMINA FLEX®

Dipirona - Orfenadrina citrato

Comprimidos - Solución inyectable



Fórmula

Cada comprimido contiene:

Dipirona 500 mg

Orfenadrina citrato 35 mg

Excipientes c.s.p. 1 comprimido

Cada ampolla contiene:

Dipirona 1000 mg

Orfenadrina citrato 60 mg

Excipientes c.s.p. 1 ampolla de 4 mL

Indicaciones terapéuticas

Indicado como complemento del reposo, la fisioterapia y otras medidas para el alivio del malestar asociado con afecciones musculoesqueléticas dolorosas agudas.

Posología y modo de uso

Comprimidos:

Adultos: 1 o 2 comprimidos juntos. Luego 1 comprimido cada 6 u 8 horas.

Los comprimidos deben ingerirse enteros con la ayuda de agua.

Solución inyectable:

Adultos: 1 ampolla por vía intramuscular, puede repetirse cada 12 horas.

No puede administrarse por vía intravenosa.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la orfenadrina citrato y/o dipirona o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona). 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.

Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas a estos fármacos.

Tercer trimestre del embarazo.

Contraindicado en pacientes con glaucoma, obstrucción pilórica o duodenal, úlceras pépticas estenosantes, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga, cardioespasmo (megaesófago) y miastenia gravis.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Algunos pacientes pueden experimentar episodios transitorios de aturdimiento, mareos o síncope. Orfenadrina citrato puede afectar la capacidad del paciente para realizar actividades potencialmente peligrosas, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado. Por lo tanto, se debe advertir en consecuencia a los pacientes ambulatorios.

La orfenadrina citrato debe utilizarse con precaución en pacientes con taquicardia, descompensación cardíaca, insuficiencia coronaria y arritmias cardíacas.

No se ha establecido la seguridad del tratamiento continuo a largo plazo con Orfenadrina citrato. Por tanto, si se prescribe orfenadrina citrato para un uso prolongado, se recomienda realizar controles periódicos de los valores de sangre, orina y función hepática.

Se han notificado confusión, ansiedad y temblores en unos pocos pacientes que recibieron propoxifeno y orfenadrina citrato de forma concomitante. Como estos síntomas pueden deberse simplemente a un efecto aditivo, en tales casos se recomienda reducir la dosis y/o suspender uno o ambos agentes.

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

Dado que la dipirona está indicada únicamente para el 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.

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 dipirona y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad. 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 dipirona 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 dipirona como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Dipirona puede producir reacciones anafilácticas y shock anafiláctico que pueden poner en riesgo la vida del paciente. El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves con dipirona es más elevado en pacientes con:

- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinitis 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. Por consiguiente, se requiere una precaución especial al utilizar dipirona en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Dipirona 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 anafiláctoides que no presenten alguna situación que contraindique el uso de Dipirona, 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 muestren reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Dipirona puede provocar reacciones de hipotensión. 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 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.

El uso de dipirona 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.

Se han notificado reacciones cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o graves, con el tratamiento con dipirona.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones el tratamiento con dipirona debe retirarse inmediatamente y no debe reiniciarse en ningún momento.

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

Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con dipirona. 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 dipirona.

Se han notificado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con dipirona, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen el aumento de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, con frecuencia en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (p. ej., erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañado de características de hepatitis autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento con dipirona; sin embargo, en casos aislados, se notificó progresión a insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado. El mecanismo del daño hepático inducido por dipirona no está lo suficientemente esclarecido, pero los datos apuntan a un mecanismo inmunológico.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas

indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento con dipirona y evaluar la función hepática. No se debe reintroducir dipirona en pacientes con un episodio de daño hepático durante el tratamiento con dipirona para el que no se haya determinado otra causa del daño hepático.

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

La dipirona no se recomienda para niños menores de 15 años de edad debido a la cantidad fija de 500 mg de dipirona que contiene cada comprimido. Existen disponibles otras formas farmacéuticas/dosis que se pueden administrar de manera adecuada a niños más pequeños.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad a dipirona, no deben volver a ser re expuestos al mismo.

Dados los riesgos asociados al tratamiento con dipirona, deberá valorarse cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del tratamiento en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Los productos de degradación de dipirona se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe evitar el uso repetido de dipirona durante la lactancia. En caso de una única administración de dipirona, se aconseja recoger y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Solo ha aparecido un único caso de sensibilidad cruzada a aspirina. Dipirona produjo un cuadro de exacerbación de cianosis, disnea y parada respiratoria.

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

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

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

Dipirona puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de dipirona con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran dipirona y bupropión de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

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

Las pirazolonas pueden interactuar con 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 estas interacciones están causadas por dipirona.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la orfenadrina citrato se deben principalmente a la acción anticolinérgica leve de la orfenadrina citrato y generalmente se asocian con dosis más altas. La sequedad de boca suele ser el primer efecto adverso que aparece. Cuando se aumenta la dosis diaria, los posibles efectos adversos incluyen: taquicardia, palpitaciones, dificultad o retención urinaria, visión borrosa, dilatación de las pupilas, aumento de la tensión ocular, debilidad, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos, estreñimiento, somnolencia, reacciones de hipersensibilidad, prurito, alucinaciones, agitación, temblores, irritación gástrica y, raramente, urticaria y otras dermatosis. Con poca frecuencia, un paciente anciano puede experimentar algún grado de confusión mental. Estas reacciones adversas generalmente pueden eliminarse reduciendo la dosis. Se han notificado casos muy raros de anemia aplásica asociada con el uso de comprimidos de Orfenadrina citrato. No se ha establecido ninguna relación causal.

Se han informado casos raros de reacción anafiláctica asociados con la inyección intramuscular de Orfenadrina citrato.

Sobredosis

Después de una sobredosificación aguda con dipirona 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,