

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Neo-Melubrina 0,5 g comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Neo-Melubrina contiene 500 mg de metamizol sódico .

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Dolor y fiebre graves y resistentes.

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En adultos y adolescentes mayores de 15 años se recomienda la administración de 1 a 2 comprimidos en dosis única. Salvo distinta prescripción médica, la dosis única se puede administrar hasta 4 veces al día.

Los comprimidos de Neo-Melubrina se deben ingerir sin masticar con un poco de líquido.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Neo-Melubrina está contraindicado en:

- Pacientes con alergia al metamizol, a pirazonas (fenazona, propifenazona) o a pirazolidinas (fenibutazona, oxifenbutazona) incluyendo por ejemplo, los casos de agranulocitosis debidos a alguna de estas sustancias.
-
- Pacientes con la función de la médula ósea deteriorada (p.e. después de tratamiento citostático) o con trastornos del sistema hematopoyético.
- Pacientes que han presentado broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas (p. ej. urticaria, rinitis, angioedema) después de la administración de analgésicos tales como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes.
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de que aparezcan ataques de porfiria).
-
- Déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).



- Niños de edad inferior a los tres meses o de peso corporal inferior a 5 kg.(no se dispone de documentación científica relativa al uso de metamizol en estos niños).

En niños a partir de 3 meses de edad y niños de corta edad la administración se realizará bajo supervisión médica.

- En niños con edades comprendidas entre 3 y 11 meses, no se debe utilizar Neo-Melubrina por vía intravenosa.
- No administrar por vía parenteral en pacientes con hipotensión o hemodinámicamente inestables.
- - Durante los 3 últimos meses del embarazo. (ver sección 4.6. Embarazo y Lactancia)
-
- Lactancia. (ver sección 4.6. Embarazo y Lactancia)
-

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La agranulocitosis inducida por la administración de metamizol es de origen inmunoalérgico y con una duración de al menos una semana. Estas reacciones son muy raras y pueden ser graves e incluso pueden llegar a ser mortales. No dependen de la dosis y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Se deberá avisar a los pacientes sobre este tema particular con el fin de que interrumpan el tratamiento y consulten inmediatamente con su médico si presentan alguno de los signos o síntomas relacionados con la neutropenia: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En el caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³) se deberá suspender inmediatamente el tratamiento y se deberá controlar y monitorizar el recuento hematológico hasta que se obtengan valores normales.

Choque anafiláctico: estas reacciones se producen principalmente en pacientes sensibles. Por lo tanto, en pacientes asmáticos o atópicos se deberá prescribir metamizol con precaución. (ver sección 4.3 Contraindicaciones)

▪ **Reacciones anafilácticas/anafiláctoides:** Se deberá tener en cuenta al elegir la vía de administración parenteral que esta vía está asociada a un riesgo elevado de aparición de este tipo de reacciones.

En particular, se deberá tener en cuenta en los siguientes tipos de pacientes ya que tienen especial riesgo de presentar reacciones anafiláctoides graves: (ver sección 4.3 Contraindicaciones):

- Pacientes con asma bronquial, en especial aquellos que presentan rinosinusitis poliposa concomitante.
- Pacientes con urticaria crónica
- Pacientes con intolerancia al alcohol, por ejemplo pacientes que tras la ingestión de pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas reaccionan con estornudos, lagrimeo y rubefacción facial intensa. La intolerancia al alcohol puede indicar un síndrome asmático a los analgésicos no diagnosticado.



- Pacientes con intolerancia a colorantes (ej. tartrazina) o a conservantes (ej. benzoatos). Se deberá preguntar a los pacientes al respecto antes de la administración de metamizol.

Dados los riesgos asociados al tratamiento con Metamizol, en pacientes con riesgo de padecer reacciones anafilactoides, deberá valorarse cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del tratamiento en comparación con otras alternativas terapéuticas.

La administración de Neo-Melubrina en estas circunstancias se realizará bajo supervisión médica y se deberá disponer de un tratamiento de emergencia.

▪ **Reacciones de hipotensión aisladas.**

La administración de metamizol puede causar reacciones de hipotensión aisladas (ver sección 4.8. Reacciones adversas).

Estas reacciones son posiblemente dosis-dependientes y es más probable que se produzcan en casos de administración parenteral. Para evitar este tipo de reacción:

- La inyección intravenosa se deberá administrar lentamente.
- Estabilización hemodinámica en pacientes con hipotensión preexistente, con hipovolemia o deshidratación, o con inestabilidad circulatoria o con insuficiencia circulatoria incipiente.
- Tener precaución en pacientes con fiebre alta.

En estos pacientes, se deberá prescribir metamizol con precaución y si se tuviese que administrar, se realizará bajo supervisión médica.

Para reducir el riesgo de una reacción hipotensora, podrá ser necesario tomar medidas preventivas (estabilización hemodinámica).

En relación con los pacientes con hipotensión o circulación inestable, ver sección 4.3 Contraindicaciones.

Metamizol se debe utilizar bajo una estrecha supervisión hemodinámica en los pacientes en los que se deba evitar una bajada de la presión arterial, tales como aquellos con enfermedad cardíaca coronaria severa o con estenosis de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda evitar dosis elevadas de metamizol, dado que la tasa de eliminación puede verse reducida.

La inyección intravenosa se deberá administrar lentamente (no excederá 1 ml por minuto) para asegurar que pueda interrumpirse a la primera señal de una reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.8 Reacciones adversas) y minimizar los riesgos de las reacciones de hipotensión aisladas.

Esta especialidad contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En caso de administración concomitante con ciclosporina debe controlarse el nivel plasmático de ciclosporina puesto que se puede producir una disminución del mismo.

El consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Neo-Melubrina puede dar lugar a una potenciación recíproca del efecto del medicamento y del alcohol.**4.6 EMBARAZO Y LACTANCIA**

Embarazo



Metamizol atraviesa la placenta. No hay evidencia que este fármaco sea nocivo sobre el feto: metamizol no muestra efectos teratogénicos en ratas y conejos, y únicamente se han observado efectos fetotóxicos a dosis elevadas. Sin embargo, no se dispone de datos clínicos suficientes acerca del uso de Neo-Melubrina durante el embarazo.

Por lo tanto, no se recomienda utilizar Neo-Melubrina durante los tres primeros meses del embarazo. Solamente se empleará en los tres meses siguientes; periodo comprendido entre el cuarto y el sexto mes, cuando el médico sopesa con precaución el posible beneficio frente al riesgo.

Sin embargo, Neo-Melubrina no se deberá utilizar durante los tres últimos meses de la gestación. Esto es porque, aunque metamizol sea un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no se puede descartar la posibilidad del cierre prematuro del conducto arterial y complicaciones perinatales debido a la alteración de la agregación plaquetaria en la madre y en el neonato.

Lactancia

Los metabolitos de metamizol son excretados en la leche materna. Se evitará la lactancia hasta transcurridas 48 horas de la administración de Neo-Melubrina.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS O UTILIZAR MÁQUINAS

No se conocen efectos adversos en la capacidad de concentración o de reacción a las dosis recomendadas.

Sin embargo, para dosis más elevadas, se deberá tener en cuenta que la capacidad de reacción y concentración puede verse alterada, lo que puede suponer un riesgo en aquellos casos tales como la conducción de vehículos o manejo de maquinarias, especialmente cuando se haya consumido alcohol.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; poco frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$, raras $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raras $< 0,01\%$.

• Reacciones anafilácticas y anafilactoides

En raras ocasiones, metamizol puede producir reacciones anafilácticas y anafilactoides, las cuales en muy raras ocasiones pueden ser graves y amenazantes para la vida. Pueden aparecer incluso después de diversas administraciones anteriores de Neo-Melubrina que no hayan comportado complicaciones.

Este tipo de reacciones medicamentosas pueden aparecer inmediatamente después de la administración de metamizol u horas después; sin embargo, como regla general aparecen en la primera hora después de la administración.

Normalmente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides leves se manifiestan como síntomas cutáneos y en mucosas (tales como prurito, quemazón, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y con menor frecuencia- síntomas gastrointestinales.



Las reacciones leves pueden progresar hacia reacciones severas con urticaria generalizada, angioedema grave (incluso afectando a la laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, bajada de la presión arterial a veces precedido de un incremento de la presión sanguínea) y shock circulatorio.

Estas reacciones aparecen normalmente en forma de crisis asmáticas en pacientes intolerantes a los analgésicos con síndrome asmático.

- **Otras reacciones mucosas y cutáneas**

A parte de las manifestaciones mucosas y cutáneas de las reacciones anafilácticas/anafilactóides mencionadas anteriormente, pueden ocurrir ocasionalmente erupciones fijas por medicamentos, raras veces, exantema y en casos aislados, Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell's.

- **Reacciones hematológicas**

Raras veces, se puede producir leucopenia y, en muy raras ocasiones, agranulocitosis o trombocitopenia. Estas reacciones se consideran de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso después de diversas administraciones anteriores de Neo-Melubrina que no hayan comportado complicaciones. La agranulocitosis puede comportar riesgo vital, y puede ser mortal.

Los síntomas de agranulocitosis incluyen lesiones mucosas inflamatorias (p.ej. orofaríngeas, anorrectales, genitales), faringitis, fiebre (incluso persistente o recurrente). Sin embargo, en pacientes en tratamiento con antibióticos los síntomas característicos de agranulocitosis pueden ser mínimos. La tasa de sedimentación eritrocítica se incrementa considerablemente mientras que la adenopatía es normalmente leve o ausente.

La trombocitopenia origina una tendencia *aumentada* a la hemorragia y aparición de petequias en la piel y membranas mucosas.

- **Otras reacciones**

En casos muy raros, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal pre-existente, puede producirse un agravamiento agudo de la función renal (insuficiencia renal aguda), en determinados casos con oliguria, anuria y proteinuria. En casos aislados puede aparecer nefritis intersticial aguda.

La inyección de Neo-Melubrina puede ocasionar dolor y/o reacciones locales en el punto de inyección. En la inyección intravenosa, en ocasiones éstas pueden incluir la flebitis.

En ocasiones, se ha observado una coloración rojiza en la orina, con ph ácido que puede deberse a la presencia de concentraciones bajas de un metabolito: ácido rubazónico.

- **Reacciones de hipotensión aisladas**

Después de la administración, ocasionalmente, puede producirse hipotensión transitoria y aislada (posiblemente de origen farmacológico y no acompañada de otros síntomas característicos de reacción anafiláctica/anafilactóide). En muy raras ocasiones, esta reacción puede manifestarse como una caída crítica de la presión arterial.



4.9 SOBREDOSIS

Síntomas de sobredosis:

Reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración de la función renal o insuficiencia renal aguda (debido a una nefritis intersticial) y más raramente, síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión arterial (en ocasiones evolucionando hasta shock). Tras sobredosis aguda se han descrito casos de arritmias cardíacas (taquicardia). Tras la administración de dosis muy elevadas, la excreción de un metabolito inocuo (ácido rubazónico) puede originar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento de la sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico. Si la ingestión ha tenido lugar recientemente es posible intentar limitar una mayor absorción sistémica del principio activo a través de medidas de desintoxicación (p.ej. lavado gástrico) o aquéllas destinadas a reducir la absorción (p.ej. carbón activo). El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) se puede eliminar mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración plasmática.

El tratamiento de la intoxicación así como la prevención y tratamiento de las complicaciones graves pueden requerir una intensiva monitorización general intensiva y específica de las funciones vitales, así como tomar las medidas terapéuticas necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Características farmacodinámicas

Neo-Melubrina contiene como principio activo la sal sódica del metamizol, que pertenece al grupo de las pirazonas.

Los principales efectos farmacológicos del metamizol son sus actividades analgésica, antipirética y espasmolítica. El mecanismo de acción no ha sido investigado en detalle. Algunos datos indican que el mecanismo de acción de metamizol y su principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) podría ser una combinación del modo de acción central y periférico.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Aun cuando la farmacocinética de metamizol no se ha investigado en profundidad se puede aportar la siguiente información:

Tras su administración por vía oral, el metamizol se hidroliza por completo a su metabolito activo, la 4-N-metilaminoantipirina (MAA). La biodisponibilidad absoluta de la MAA es de aprox. el 90% y es ligeramente más elevada tras la administración oral que tras administración intravenosa. La farmacocinética de MAA no se ve alterada de forma apreciable cuando el metamizol se administra conjuntamente con los alimentos.

Al efecto clínico de metamizol contribuyen principalmente la MAA aunque también en cierto grado la 4-aminoantipirina (AA). Los valores de AUC para la AA constituyen aprox. el 25% de la AUC de la MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) no parece que tengan ningún efecto clínico. Para todos los



metabolitos se observa un perfil farmacocinético no lineal. Se precisan estudios adicionales antes de poder extraer conclusiones sobre la significación clínica de este hallazgo. Para el tratamiento a corto plazo, la acumulación de los metabolitos es de escasa relevancia clínica.

El grado de unión a proteínas es del 58% para la MAA, del 48% para la AA, del 18% para la FAA y del 14% para la AAA.

Tras la administración intravenosa, la vida media plasmática es de aprox. 14 minutos para el metamizol. Aproximadamente el 96% de una dosis intravenosa marcada radiactivamente se excretó en orina y aproximadamente el 6% en las heces. El 85% de los metabolitos de una dosis oral única que se excretan en la orina se han identificado, de éstos la MAA constituye el $3 \pm 1\%$, la AA el $6 \pm 3\%$, la AAA el $26 \pm 8\%$ y la FAA el $23 \pm 4\%$. Tras la administración de una dosis oral única de 1 g de metamizol, el aclaramiento renal fue de 5 ± 2 ml/min para la MAA, de 38 ± 13 ml/min para la AA, de 61 ± 8 ml/min para la AAA y de 49 ± 5 ml/min para la FAA. Las vidas medias plasmáticas correspondientes fueron de $2,7 \pm 0,5$ horas para la MAA, de $3,7 \pm 1,3$ horas para la AA, de $9,5 \pm 1,5$ horas para la AAA y de $11,2 \pm 1,5$ horas para la FAA.

En ancianos, la exposición (AUC) experimenta un incremento de 2 a 3 veces. En pacientes con cirrosis hepática, tras una dosis oral única, la vida media de MAA y FAA aumentó 3 veces (10 horas), mientras que este aumento no fue tan marcado para la AA y la AAA.

Los pacientes con alteración de la función renal no han sido estudiados extensamente. Los datos disponibles indican que la eliminación de algunos metabolitos (AAA y FAA) se halla reducida.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los estudios de toxicidad del metamizol por vía oral demuestran una toxicidad muy baja. La DL_{50} en ratones y ratas oscila entre 4.161 y 4.351 mg/kg. Las toxicidades orales de dosis únicas de los principales metabolitos del metamizol tienen aproximadamente la misma magnitud que las del propio metamizol. En caso de administración intravenosa, la DL_{50} 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.

La toxicidad crónica por vía oral se ha estudiado 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.

Los estudios “in vivo” e “in vitro” realizados con metamizol producido por Hoechst AG (o sea de una pureza superior al 99,5%) no indicaron potencial genotóxico. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES



Almidón de maíz,
bicarbonato sódico,
lactosa,
talco,
estearato de magnesio.

6.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

6.3 PERIODO DE VALIDEZ

5 años

No debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

Envase de 20 comprimidos, presentados en blister.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

No procede.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-aventis, S.A.
Josep Pla 2
08019 Barcelona

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

20.052

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

27/10/1953

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Texto revisado: diciembre de 2007