



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8464

BUENOS AIRES, 15 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023946-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC D / DEXTROPROPOXIFENO - DAPIRONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - DAPIRONA 400 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE, DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO 50 mg/5 ml - DAPIRONA 1500 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 54.923.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

9
R



DISPOSICIÓN N° 8 4 6 4

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 176 y 182 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC D / DEXTROPROPOXIFENO
- DIPIRONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS



DISPOSICIÓN N° 8 4 6 4

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - DIPIRONA 400 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE, DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO 50 mg/5 ml - DIPIRONA 1500 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 54.923 y Disposición N° 0927/09, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 123 a 146 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) y 147 a 170 (SOLUCIÓN INYECTABLE).

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC D / DEXTROPROPOXIFENO - DIPIRONA, a cambiar los excipientes, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0927/09 los prospectos autorizados por las fojas 123 a 130 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) y 147 a 154 (SOLUCIÓN INYECTABLE), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.923 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° **8 4 6 4**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023946-10-4

DISPOSICIÓN N° **8 4 6 4**


**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

nc





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8464** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.923 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SUPRAGESIC D / DEXTROPROPOXIFENO - DIPIRONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - DIPIRONA 400 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE, DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO 50 mg/5 ml - DIPIRONA 1500 mg/5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0927/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010791-08-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 0927/09.-	Prospectos de fs. 123 a 146 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) y 147 a 170 (SOLUCIÓN INYECTABLE), corresponde desglosar de fs. 123 a 130 (COMPRIMIDOS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		RECUBIERTOS) y 147 a 154 (SOLUCIÓN INYECTABLE).-
Nueva Presentación	Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los cuatro últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.----- Envases conteniendo 3, 5, 6, 10, 12, 15, 20, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-	Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los cuatro últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.----- Envases conteniendo 3, 5, 6, 10, 12, 15, 20, 30, 50, 100 y 200 ampollas, siendo los tres últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

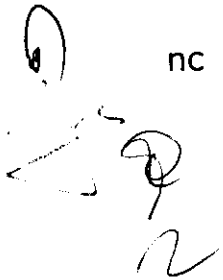
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.923 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{15 DIC 2011}, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-023946-10-4

DISPOSICIÓN N° **8 4 6 4**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



8 4 6 4



PROYECTO DE PROSPECTO

**SUPRAGESIC D
DEXTROPROPOXIFENO
DIPIRONA
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada (Estup. III)

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otro/s depresor/es del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados sobre este riesgo y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Se han descripto casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

En ancianos y pacientes con insuficiencia renal NO debe administrarse dextropropoxifeno, dado que puede aumentar el metabolito cardiotoxico norpropoxifeno.

El propoxifeno se encuentra incorporado dentro de un plan de Farmacovigilancia sugerido por la ANMAT. Ante cualquier duda consulte al TE 0800-333-1234. Fax: (011) 4340-0800/5252-8200 int 1159. Enviar un email a "ANMAT Responde" a: responde@anmat.gov.ar

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Napsilato de dextropropoxifeno	98 mg
Dipirona	400 mg
Povidona, lactosa, crospovidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y laca aluminica D&C amarillo N° 10	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico.

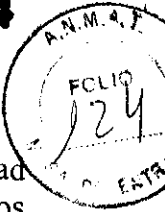
INDICACIONES

Analgesia en dolor postoperatorio

SUPRAGESIC® D está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio, reservado para estados dolorosos agudos severos, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
LABORATORIOS BETA S.A.
CALLE AV. BELLA VISTA 100
MONTMASSON - BUENOS AIRES - P.B. 35

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



El dextropropoxifeno no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

Analgesia en dolor por cáncer

Para el tratamiento del dolor relacionado al cáncer, reservado para estados dolorosos de intensidad moderada, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

El dextropropoxifeno no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Dextropropoxifeno

Es un analgésico del tipo opioide, de acción central, que ejerce su efecto al unirse a los receptores μ -opioides localizados en la membrana de las neuronas. Estos receptores interactúan normalmente con ciertas sustancias endógenas o neuropéptidos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas).

Dado que los opioides poseen algunas propiedades en común con los neuropéptidos, se unen a los mismos receptores.

Dipirona

Es un derivado pirazolónico con actividad analgésica, antipirética y espasmolítica.

Su acción analgésica es periférica (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aunque hay datos que indicarían un mecanismo también central a nivel del tallo cerebral, que activaría la vía inhibitoria descendente que controla el influjo nociceptivo hacia la médula espinal.

La asociación de dextropropoxifeno y dipirona, al actuar por mecanismos diferentes, permite lograr un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.

Farmacocinética

Dextropropoxifeno

Cuando se administra por vía oral es rápidamente absorbido.

Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en 2-2,5 horas.

El clorhidrato de dextropropoxifeno parece absorberse algo más rápido que el napsilato, pero sus concentraciones máximas difieren escasamente.

Dosis repetidas de dextropropoxifeno cada 6 horas llevan a un aumento paulatino de las concentraciones plasmáticas que alcanzan su meseta al cabo de 48 horas.


En el hígado, el dextropropoxifeno es metabolizado a norpropoxifeno, que es excretado en gran parte por los riñones.

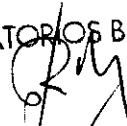
Dosis repetidas de dextropropoxifeno cada 6 horas llevan a un aumento paulatino de las concentraciones plasmáticas, que alcanzan su meseta luego de la novena dosis a las 48 horas. Las concentraciones plasmáticas efectivas varían ampliamente y no son consideradas para el tratamiento de síndromes dolorosos.

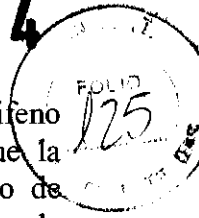
En el hígado, el dextropropoxifeno es metabolizado a norpropoxifeno, que es excretado en gran parte por los riñones. El dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, y se prevé una farmacocinética lineal luego de la administración de dosis de 100 mg, 200 mg y 300 mg. La vida media del norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.

En estudios con dosis por encima de las terapéuticas se encontró que 900 mg de dextropropoxifeno proveen una exposición 1,5 y 2,6 veces más alta a norpropoxifeno y propoxifeno en comparación con la dosis de 600 mg.

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO NICOTRI
 DIRECTOR TECNICO
 M.T. N° 2800 - Libro 3 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

 RODOLFO NICOTRI
 APODERACION N° 19.145



La dosis de 900 mg en voluntarios sanos jóvenes proporciona una concentración de norpropoxifeno similar a la encontrada en pacientes ancianos que reciben 300 mg. Se ha descrito que la farmacocinética de dextropropoxifeno y norpropoxifeno cambian en sujetos ancianos luego de dosis únicas o múltiples. El AUC de dextropropoxifeno en el estado estacionario (100 mg de dextropropoxifeno napsilato 3 veces por día durante 7 días) aumenta aproximadamente 1,6 veces en sujetos ancianos (731 versus 1155 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$), mientras que la $C_{\text{máx}}$ de dextropropoxifeno en el estado estacionario aumenta 2 veces (116 versus 239 $\mu\text{g}/\text{l}$) y 1,6 veces la de norpropoxifeno (673 versus 1100 $\mu\text{g}/\text{l}$), respectivamente.

El dextropropoxifeno atraviesa la barrera placentaria y puede ser detectado en la leche materna.

Dipirona

Tiene una absorción intestinal muy rápida y casi completa.

La dipirona como tal no es detectable en sangre, dado que luego de su administración tanto oral como parenteral se transforma en 4-metilamino-antipirina mediante hidrólisis. Este compuesto sufre con posterioridad diferentes transformaciones metabólicas.

Se conocen un total de 8 metabolitos de la dipirona; de ellos, 4 son las sustancias que representan el 65-70% de la dosis total administrada: 4-metilamino-antipirina, 4-formilamino-antipirina, 4-amino-antipirina y 4-acetilamino-antipirina. Todos son excretados en su mayor parte por vía renal.

La eliminación urinaria es más importante luego de la administración de dipirona por vía intravenosa que por vía oral. En casos de insuficiencia renal (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), la excreción renal disminuye y aumenta la vida media de eliminación de la 4-metilamino-antipirina.

Los 4 metabolitos se excretan con la leche materna, siendo detectables hasta 48 horas después de la administración de dipirona. Puede considerarse que cada uno de los metabolitos de la dipirona posee un perfil farmacocinético diferente:

- 4-metilamino-antipirina: $C_{\text{máx}}$ 10,5 mg/l; $t_{\text{máx}}$ 1,4 h; $t_{1/2}$ 3,3 h; unión proteica 60%; clearance 4 ml/min; excreción respecto a dipirona total recibida 3%.
- 4-formilamino-antipirina: $C_{\text{máx}}$ 2 mg/l; $t_{\text{máx}}$ 7,2 h; $t_{1/2}$ 10 h; unión proteica 18%; clearance 40 ml/min; excreción s/dipirona 13%.
- 4-amino-antipirina: $C_{\text{máx}}$ 2 mg/l; $t_{\text{máx}}$ 5 h; $t_{1/2}$ 4,5 h; unión proteica 50%; clearance 30 ml/min; excreción s/dipirona 6,5%.
- 4-acetilamino-antipirina: $C_{\text{máx}}$ 3 mg/l; $t_{\text{máx}}$ 13 h; $t_{1/2}$ 10 h; unión proteica 14%; clearance 36 ml/min; excreción s/dipirona 22%.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

ADULTOS: la dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. La dosis máxima para dextropropoxifeno napsilato es de 600 mg/día. Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP3A4.

Como posología media de orientación en adultos se aconseja administrar: 1 comprimido recubierto 2 a 3 veces por día. Dosis mínima: 1 comprimido recubierto por día. Dosis máxima: 4 comprimidos recubiertos por día.

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.

Med. 19.145 - Libro 6 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTENASSON
APODERADO Nº 19.145

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia al dextropropoxifeno, a los derivados pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación. Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

Pacientes alcohólicos o que son propensos a consumir alcohol mientras toman el dextropropoxifeno.

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

Pacientes con depresión respiratoria significativa (en ausencia de equipo de resucitación) y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa.

Pacientes con sospecha de íleo paralítico.

Pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La dipirona es un analgésico-antipirético del grupo pirazolónico, por lo que, en pacientes hipersensibles a tales fármacos, pueden llegar a presentarse trastornos hemáticos por mecanismo inmunoalérgico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de uno en un millón), pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que esté recibiendo dipirona aparezcan bruscamente: fiebre elevada y/o síntomas de angina (dolor de garganta y dificultades para tragar) y/o inflamación o ulceración de mucosa bucal, nasal o ano-genital. En tal eventualidad debe suspenderse de inmediato la administración de dipirona y realizarse un control hematológico.

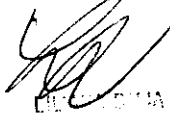
La dipirona, al igual que todo medicamento, es capaz de inducir reacciones alérgicas en sujetos predispuestos. La manifestación más grave de esta patología es el desencadenamiento de un shock anafiláctico, que puede presentarse inmediatamente después de la administración o dentro de la hora posterior. Son signos de inminencia del mismo: náuseas, mareo, estupor, disnea, prurito, sudoración fría, palidez o rubor de piel, taquicardia y sensación de frío por caída brusca de la tensión arterial.

La administración de dipirona debe realizarse sólo si es estrictamente necesaria y bajo supervisión médica, en los siguientes casos:

- pacientes con asma bronquial, infecciones respiratorias crónicas o con hipersensibilidad hacia elementos no medicamentosos (por ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.
- pacientes con reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento cutáneo, lagrimeo) ante la ingesta de bebidas alcohólicas.
- pacientes con trastornos previos de la hemopoyesis o que estén recibiendo medicamentos citostáticos.

Durante el tratamiento puede llegar a observarse en algunos pacientes una coloración rojiza de la orina que carece de importancia, pues se debe a la presencia de ácido rubazónico, un metabolito inerte excretado de la dipirona.

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASI
 DIRECTOR TECNICO
 Mat. N° 9300 - Libro 6 - Folia 35

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASI
 APODERADO N° 19.145



No es aconsejable la administración simultánea de este medicamento con otros potencialmente depresores de la médula ósea.

El dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas graves su uso está justificado solo en dolores severos donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

Debe realizarse un ECG previo y durante el tratamiento.

En un estudio se asignaron aleatoriamente 18 voluntarios sanos para recibir 600 mg y 900 mg de dextropropoxifeno durante 11 días. El $\Delta\Delta\text{QTcF}$ con 600 mg fue 16,8 ms con un límite superior del intervalo de confianza 90% de 21,8 ms. Una prolongación del intervalo QT/QTc > 20 ms implica una probabilidad sustancial de ser proarrítmica. Además, se encontró una prolongación dosis-dependiente del intervalo PR y el complejo QRS. En la literatura, la prolongación del PR está asociada a un riesgo incrementado de fibrilación auricular, colocación de marcapasos y mortalidad de causa global.

Las concentraciones máximas de dextropropoxifeno y norpropoxifeno en el estado estacionario luego de la dosis de 900 mg fueron 2,6 y 1,5 veces más altas que las observadas luego de la dosis de 600 mg/día en el estado estacionario. La exposición a norpropoxifeno alcanzada con la dosis de 900 mg en voluntarios jóvenes normales es similar a la observada en pacientes ancianos que toman 300 mg.

El dextropropoxifeno es un agente analgésico con acción a nivel del SNC. Por tal razón debe prescribirse con cautela en pacientes que reciben drogas con acción depresora central (sedantes, tranquilizantes, antidepresivos, relajantes musculares, etc.), y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

El dextropropoxifeno puede reducir la capacidad de conducción de vehículos y manejo de maquinarias.

Se aconseja extrema precaución y supervisión si debe indicarse el producto a pacientes con antecedentes de ingesta excesiva de bebidas alcohólicas, ideación suicida o tentativas suicidas, o dependencia a drogas.

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS TOMA ESTE PRODUCTO.**

Riesgos de adicción al fármaco: con el uso de dextropropoxifeno, se han presentado algunos casos de dependencia.

Interacciones medicamentosas

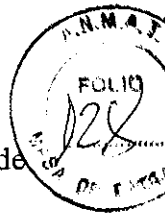
El metabolismo del dextropropoxifeno se puede alterar por los inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo) produciendo aumentos en los niveles plasmáticos del dextropropoxifeno.

Los pacientes que reciben dextropropoxifeno y cualquier inhibidor de CYP3A4 deben ser supervisados cuidadosamente por un período de tiempo prolongado y los ajustes de la dosificación deben ser hechos solo con autorización médica.

LABORATORIOS BETA S.A.

LUIS GIL
FARMACÓLOGO
DISTRIBUCIÓN TÉCNICA
Mat. N° 9339 - LÍDIO 8 - FEBR 85

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Ciclosporina: la administración simultánea de dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.

Clorpromazina: se ha descrito la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con dipirona.

Carbamazepina: con el uso simultáneo de dextropropoxifeno, se produce aumento del nivel plasmático de carbamazepina (por inhibición de su metabolismo hepático) que provoca síntomas de sobredosis. Debe realizarse vigilancia clínica y eventualmente reducirse la dosis de carbamazepina.

Depresores del SNC (hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos y relajantes musculares): pueden aumentar el efecto depresor del dextropropoxifeno y viceversa.

Alcohol: junto con dipirona y/o dextropropoxifeno, pueden potenciarse mutuamente sus efectos.

Uso en el embarazo: no se recomienda su uso. Hasta el presente no existen estudios controlados sobre el uso en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse durante este período. Por otra parte, se han comunicado casos de síndrome de abstinencia en el neonato luego del uso de dextropropoxifeno durante las últimas semanas del embarazo.

Uso durante la lactancia: no se recomienda su uso. El dextropropoxifeno y los metabolitos de la dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que no debe administrarse este medicamento a mujeres que amamantan; se aconseja suspender la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta los beneficios para la madre y los riesgos potenciales para el lactante.

Uso en pediatría: no se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

Uso en ancianos: la exposición a norpropoxifeno con la administración de dextropropoxifeno está aumentada en ancianos respecto a individuos jóvenes (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Debe considerarse la posibilidad de usar las dosis bajas efectivas en pacientes ancianos.

Uso en insuficiencia hepática y renal: SUPRAGESIC® D debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION). En tales pacientes pueden incrementarse las concentraciones séricas de dextropropoxifeno o retardarse su eliminación. Sobre la base de la farmacocinética lineal de norpropoxifeno, se espera que los pacientes con insuficiencia renal severa (por ejemplo, clearance de creatinina de 20 ml/min) que reciben 600 mg tengan una $C_{máx}$ de 3.397 ng/ml. Esta concentración es 2,6 veces más alta que la $C_{máx}$ con 900 mg en individuos sanos y resultaría en una prolongación mayor del QT.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas recomendadas, el producto es en general bien tolerado. En raros casos pueden presentarse náuseas, vómitos, mareos, vértigos, erupciones urticarianas, constipación, dolor abdominal, cefalea, astenia, embotamiento, euforia, distimia, trastornos mínimos de la visión, aumento de las transaminasas e ictericia. Estos eventos pueden ceder espontáneamente o con la supresión del tratamiento. Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas.

Excepcionalmente, pueden presentarse: leucopenia, agranulocitosis o trombocitopenia, reacciones anafilácticas, reacciones hipotensivas y trastornos de la función renal.

Con la sobredosis crónica de dextropropoxifeno ha ocurrido miopatía dolorosa subaguda.

SOBREDOSIFICACIÓN

LABORATORIOS BETA S.A.

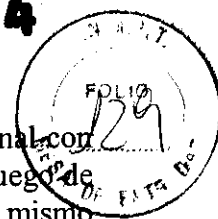
LABORATORIOS BETA S.A.
 DIVISIÓN FARMACIA
 DISTRIBUCIÓN MÉDICA

Mat. N° 0309 - Libro 3 - Folio 35.

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTEMASSON
 APODERADO N° 19.145

8 4 6 4



Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otro/s depresor/es del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Sintomatología probable

- Debida al dextropropoxifeno:

Somnolencia (pudiendo llegar a estupor), coma y convulsiones.

Depresión respiratoria, que conduce a cianosis e hipoxia. Respiración de Cheyne-Stokes. Apnea. Inicialmente pupilas puntiformes, luego dilatación.

Caída tensional. Arritmias cardíacas. Retardo en la conducción.

Se han reportado cardiotoxicidad, prolongación del QRS y efectos depresores cardíacos con sobredosis de dextropropoxifeno. No hay evidencia clara de estos eventos adversos a dosis terapéuticas.

- Debida a la dipirona:

Dolor abdominal. Vómitos. Vértigo. Somnolencia que puede llegar al coma. Convulsiones. Trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

Tratamiento (en medio hospitalario)

Mantenimiento de vías aéreas permeables. Ventilación asistida. Medidas generales de soporte. Tratamiento sintomático.

El antagonista naloxona puede ser de utilidad frente al cuadro respiratorio del dextropropoxifeno.

La dipirona es dializable o eliminable por hemoperfusión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 10, 20, 30, 40, 100, 200, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C. Proteger de la luz.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

MAT. N° 00000000-00000000

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

8464



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.
Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753-Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°: 54.923

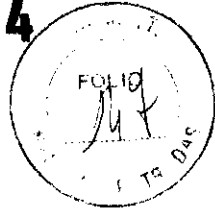
Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
C.A. N° 6339-2010-12-10-95

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

[Handwritten mark]

8 4 6 4



PROYECTO DE PROSPECTO

**SUPRAGESIC D
DEXTROPROPOXIFENO
DIPIRONA
Inyectable**

Venta bajo receta archivada (Estup. III)

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otro/s depresor/es del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados sobre este riesgo y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

En ancianos y pacientes con insuficiencia renal NO debe administrarse dextropropoxifeno, dado que puede aumentar el metabolito cardiotoxico norpropoxifeno.

El propoxifeno se encuentra incorporado dentro de un plan de Farmacovigilancia sugerido por la ANMAT. Ante cualquier duda consulte al TE 0800-333-1234. Fax: (011) 4340-0800/5252-8200 int 1159. Enviar un email a "ANMAT Responde" a: responde@anmat.gov.ar

FORMULA

Cada ampolla contiene:

Clorhidrato de dextropropoxifeno	50 mg
Dipirona	1.500 mg
Bisulfito de sodio y agua destilada para inyectables c.s.p.	5 mL

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico.

INDICACIONES

Tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio y relacionado al cáncer cuando la administración por vía oral no pueda realizarse.

La vía de administración parenteral es reservada para los estados dolorosos de intensidad severa.

El dextropropoxifeno no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

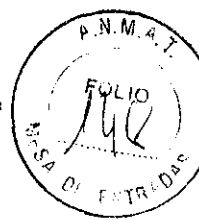
LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELLA GIL
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA
Mat. N° 9939 - Libra 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

8 4 6 4



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Dextropropoxifeno

Es un analgésico del tipo opioide, de acción central, que ejerce su efecto al unirse a los receptores μ -opioides localizados en la membrana de las neuronas. Estos receptores interactúan normalmente con ciertas sustancias endógenas o neuropéptidos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas).

Dado que los opioides poseen algunas propiedades en común con los neuropéptidos, se unen a los mismos receptores.

Dipirona

Es un derivado pirazolónico con actividad analgésica, antipirética y espasmolítica.

Su acción analgésica es periférica (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aunque hay datos que indicarían un mecanismo también central a nivel del tallo cerebral, que activaría la vía inhibitoria descendente que controla el influjo nociceptivo hacia la médula espinal.

La asociación de dextropropoxifeno y dipirona, al actuar por mecanismos diferentes, permite lograr un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.

Farmacocinética

Dextropropoxifeno

Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en 2-2,5 horas.

El clorhidrato de dextropropoxifeno parece absorberse algo más rápido que el napsilato, pero sus concentraciones máximas difieren escasamente.

Dosis repetidas de dextropropoxifeno cada 6 horas llevan a un aumento paulatino de las concentraciones plasmáticas, que alcanzan su meseta luego de la novena dosis a las 48 horas. Las concentraciones plasmáticas efectivas varían ampliamente y no son consideradas para el tratamiento de síndromes dolorosos.

En el hígado, el dextropropoxifeno es metabolizado a norpropoxifeno, que es excretado en gran parte por los riñones. El dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, y se prevé una farmacocinética lineal luego de la administración de dosis de 100 mg, 200 mg y 300 mg. La vida media del norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.


En estudios con dosis por encima de las terapéuticas se encontró que 900 mg de dextropropoxifeno proveen una exposición 1,5 y 2,6 veces más alta a norpropoxifeno y propoxifeno en comparación con la dosis de 600 mg.

La dosis de 900 mg en voluntarios sanos jóvenes proporciona una concentración de norpropoxifeno similar a la encontrada en pacientes ancianos que reciben 300 mg. Se ha descrito que la farmacocinética de dextropropoxifeno y norpropoxifeno cambian en sujetos ancianos luego de dosis únicas o múltiples. El AUC de dextropropoxifeno en el estado estacionario (100 mg de dextropropoxifeno napsilato 3 veces por día durante 7 días) aumenta aproximadamente 1,6 veces en sujetos ancianos (731 versus 1155 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$), mientras que la $C_{\text{máx}}$ de dextropropoxifeno en el estado estacionario aumenta 2 veces (116 versus 239 $\mu\text{g}/\text{l}$) y 1,6 veces la de norpropoxifeno (673 versus 1100 $\mu\text{g}/\text{l}$), respectivamente.

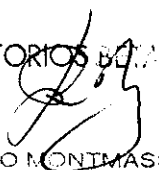
El dextropropoxifeno atraviesa la barrera placentaria y puede ser detectado en la leche materna.

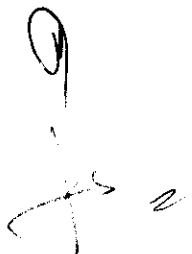
Dipirona

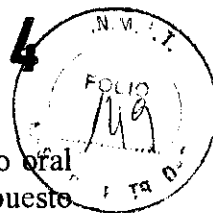
LABORATORIOS BETA S.A.


 LETICIA BRAVA GIL
 FARMACÓLOGA
 DIRECTORA GENERAL
 Mat. N° 9933 - L. D. O. 3 - Feb 35

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19,145





La dipirona como tal no es detectable en sangre, dado que luego de su administración tanto oral como parenteral se transforma en 4-metilamino-antipirina mediante hidrólisis. Este compuesto sufre con posterioridad diferentes transformaciones metabólicas.

Se conocen un total de 8 metabolitos de la dipirona; de ellos, 4 son las sustancias que representan el 65-70% de la dosis total administrada: 4-metilamino-antipirina, 4-formilamino-antipirina, 4-amino-antipirina y 4-acetilamino-antipirina. Todos son excretados en su mayor parte por vía renal. La eliminación urinaria es más importante luego de la administración de dipirona por vía intravenosa que por vía oral. En casos de insuficiencia renal (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), la excreción renal disminuye y aumenta la vida media de eliminación de la 4-metilamino-antipirina.

Los 4 metabolitos se excretan con la leche materna, siendo detectable hasta 48 horas después de la administración de dipirona. Puede considerarse que cada uno de los metabolitos de la dipirona posee un perfil farmacocinético diferente:

- 4-metilamino-antipirina: $C_{m\acute{a}x}$ 10,5 mg/l; $t_{m\acute{a}x}$ 1,4 h; $t_{1/2}$ 3,3 h; unión proteica 60% ; clearance 4 ml/min; excreción respecto a dipirona total recibida 3%.
- 4-formilamino-antipirina: $C_{m\acute{a}x}$ 2 mg/l; $t_{m\acute{a}x}$ 7,2 h; $t_{1/2}$ 10 h; unión proteica 18%; clearance 40 ml/min; excreción s/dipirona 13%.
- 4-amino-antipirina: $C_{m\acute{a}x}$ 2 mg/l; $t_{m\acute{a}x}$ 5 h; $t_{1/2}$ 4,5 h; unión proteica 50%; clearance 30 ml/min; excreción s/dipirona 6,5%.
- 4-acetilamino-antipirina: $C_{m\acute{a}x}$ 3 mg/l; $t_{m\acute{a}x}$ 13 h; $t_{1/2}$ 10 h; unión proteica 14%; clearance 36 ml/min; excreción s/dipirona 22%.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

ADULTOS: la dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. La dosis diaria total máxima de dextropropoxifeno clorhidrato es de 390 mg/día. Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP3A4.

Como posología media de orientación en adultos se aconseja administrar: 1 a 3 ampollas por día, por vía intravenosa lenta.

Los pacientes con dolor severo, que necesitan urgente alivio, deberían ser tratados con opioides parenterales por vía intravenosa. La vía intramuscular no se considera apropiada para la administración de analgésicos, en particular por lo errático de su absorción y la posibilidad de complicaciones (inyección intraarterial inadvertida, absceso, sepsis, formación de induraciones de tejido reaccional).

La administración parenteral es reservada para los estados dolorosos agudos serios, cuando la administración por vía oral no puede realizarse. Debido al riesgo de hipotensión arterial, la inyección se debe realizar lentamente (máximo 1 ml/min) con el paciente acostado, bajo vigilancia médica. Los medios necesarios contra un shock posible deben estar disponibles.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia al dextropropoxifeno, a los derivados pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación. Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

LABORATORIOS BETA S.A.

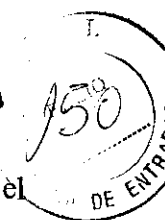
[Handwritten signature]

LABORATORIOS BETA S.A.
CALLE 10 N.º 1000 - TELLO 35

LABORATORIOS BETA S.A.

[Handwritten signature]
RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N.º 19.145

8 4 6 4



Pacientes alcohólicos o que son propensos a consumir alcohol mientras toman el dextropropoxifeno.

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

Pacientes con depresión respiratoria significativa (en ausencia de equipo de resucitación) y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa.

Pacientes con sospecha de fleo paralítico.

Pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La aplicación demasiado rápida del producto por la vía endovenosa puede llegar a provocar un descenso brusco de la presión arterial.

La dipirona es un analgésico-antipirético del grupo pirazolónico, por lo que, en pacientes hipersensibles a tales fármacos, pueden llegar a presentarse trastornos hemáticos por mecanismo inmunoalérgico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de uno en un millón), pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que esté recibiendo dipirona aparezcan bruscamente: fiebre elevada y/o síntomas de angina (dolor de garganta y dificultades para tragar) y/o inflamación o ulceración de mucosa bucal, nasal o ano-genital. En tal eventualidad debe suspenderse de inmediato la administración de dipirona y realizarse un control hematológico.

La dipirona, al igual que todo medicamento, es capaz de inducir reacciones alérgicas en sujetos predispuestos. La manifestación más grave de esta patología es el desencadenamiento de un shock anafiláctico, que puede presentarse inmediatamente después de la administración o dentro de la hora posterior. Son signos de inminencia del mismo: náuseas, mareo, estupor, disnea, prurito, sudoración fría, palidez o rubor de piel, taquicardia y sensación de frío por caída brusca de la tensión arterial.


La administración de dipirona debe realizarse sólo si es estrictamente necesaria y bajo supervisión médica, en los siguientes casos:

- pacientes con asma bronquial, infecciones respiratorias crónicas o con hipersensibilidad hacia elementos no medicamentosos (por ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.
- pacientes con reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento cutáneo, lagrimeo) ante la ingesta de bebidas alcohólicas.
- pacientes con trastornos previos de la hemopoyesis o que estén recibiendo medicamentos citostáticos.

Durante el tratamiento puede llegar a observarse en algunos pacientes una coloración rojiza de la orina que carece de importancia, pues se debe a la presencia de ácido rubazónico, un metabolito inerte excretado de la dipirona.

No es aconsejable la administración simultánea de este medicamento con otros potencialmente depresores de la médula ósea.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA BOTTA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
Mat. N° 6999 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 13.145



El dextropropoxifeno es un agente analgésico con acción a nivel del SNC. Por tal razón debe prescribirse con cautela en pacientes que reciben drogas con acción depresora central (sedantes, tranquilizantes, antidepressivos, relajantes musculares, etc.), y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

El dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas graves su uso está justificado solo en dolores severos donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

Debe realizarse un ECG previo y durante el tratamiento.

En un estudio se asignaron aleatoriamente 18 voluntarios sanos para recibir 600 mg y 900 mg de dextropropoxifeno durante 11 días. El $\Delta\Delta\text{QTcF}$ con 600 mg fue 16,8 ms con un límite superior del intervalo de confianza 90% de 21,8 ms. Una prolongación del intervalo QT/QTc > 20 ms implica una probabilidad sustancial de ser proarrítmica. Además, se encontró una prolongación dosis-dependiente del intervalo PR y el complejo QRS. En la literatura, la prolongación del PR está asociada a un riesgo incrementado de fibrilación auricular, colocación de marcapasos y mortalidad de causa global.

Las concentraciones máximas de dextropropoxifeno y norpropoxifeno en el estado estacionario luego de la dosis de 900 mg fueron 2,6 y 1,5 veces más altas que las observadas luego de la dosis de 600 mg/día en el estado estacionario. La exposición a norpropoxifeno alcanzada con la dosis de 900 mg en voluntarios jóvenes normales es similar a la observada en pacientes ancianos que toman 300 mg.

El dextropropoxifeno puede reducir la capacidad de conducción de vehículos y manejo de maquinarias.

Se aconseja extrema precaución y supervisión si debe indicarse el producto a pacientes con antecedentes de ingesta excesiva de bebidas alcohólicas, ideación suicida o tentativas suicidas, o dependencia a drogas.

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS RECIBE ESTE PRODUCTO.**

Riesgos de adicción al fármaco: con el uso de dextropropoxifeno, se han presentado algunos casos de dependencia.


Interacciones medicamentosas

El metabolismo del dextropropoxifeno se puede alterar por los inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo) produciendo aumentos en los niveles plasmáticos del dextropropoxifeno.

Los pacientes que reciben dextropropoxifeno y cualquier inhibidor de CYP3A4 deben ser supervisados cuidadosamente por un período de tiempo prolongado y los ajustes de la dosificación deben ser hechos solo con autorización médica.

Ciclosporina: la administración simultánea de dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.

LABORATORIOS BETA S.A.


 LABORATORIOS BETA S.A.
 DIV. DE CONTROL DE CALIDAD
 DIV. DE CONTROL TECNICO
 TEL. Nº 6533 - LÍNEA 3 - Pá. 35-

LABORATORIOS BETA S.A.

 RODOLFO MONTMAYSON
 APODERADO Nº 19.145

Clorpromazina: se ha descrito la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con dipirona.

Carbamazepina: con el uso simultáneo de dextropropoxifeno, se produce aumento del nivel plasmático de carbamazepina (por inhibición de su metabolismo hepático) que provoca síntomas de sobredosis. Debe realizarse vigilancia clínica y eventualmente reducirse la dosis de carbamazepina.

Depresores del SNC (hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos y relajantes musculares): pueden aumentar el efecto depresor del dextropropoxifeno y viceversa.

Alcohol: junto con dipirona y/o dextropropoxifeno, pueden potenciarse mutuamente sus efectos.

Uso en el embarazo: no se recomienda su uso. Hasta el presente no existen estudios controlados sobre el uso en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse durante este período. Por otra parte, se han comunicado casos de síndrome de abstinencia en el neonato luego del uso de dextropropoxifeno durante las últimas semanas del embarazo.

Uso durante la lactancia: no se recomienda su uso. El dextropropoxifeno y los metabolitos de la dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que no debe administrarse este medicamento a mujeres que amamantan; se aconseja suspender la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta los beneficios para la madre y los riesgos potenciales para el lactante.

Uso en pediatría: no se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

Uso en ancianos: la exposición a norpropoxifeno con la administración de dextropropoxifeno está aumentada en ancianos respecto a individuos jóvenes (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Debe considerarse la posibilidad de usar las dosis bajas efectivas en pacientes ancianos.

Uso en insuficiencia hepática y renal: SUPRAGESIC® D debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION). En tales pacientes pueden incrementarse las concentraciones séricas de dextropropoxifeno o retardarse su eliminación. Sobre la base de la farmacocinética lineal de norpropoxifeno, se espera que los pacientes con insuficiencia renal severa (por ejemplo, clearance de creatinina de 20 ml/min) que reciben 600 mg tengan una $C_{m\acute{a}x}$ de 3.397 ng/ml. Esta concentración es 2,6 veces más alta que la $C_{m\acute{a}x}$ con 900 mg en individuos sanos y resultaría en una prolongación mayor del QT.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas recomendadas, el producto es en general bien tolerado. En raros casos pueden presentarse náuseas, vómitos, mareos, vértigos, erupciones urticarianas, constipación, dolor abdominal, cefalea, astenia, embotamiento, euforia, distimia, trastornos mínimos de la visión, aumento de las transaminasas e ictericia. Estos eventos pueden ceder espontáneamente o con la supresión del tratamiento. Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas.


Excepcionalmente pueden presentarse leucopenia, agranulocitosis o trombocitopenia, reacciones anafilácticas, reacciones hipotensivas y trastornos de la función renal.

Con la sobredosis crónica de dextropropoxifeno ha ocurrido miopatía dolorosa subaguda.


Con la administración intravenosa lenta pueden ocurrir dolor y reacciones locales en el sitio de la inyección (flebitis).

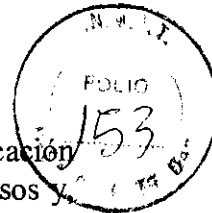
La administración intramuscular de medicamentos puede ocasionar alteraciones en el sitio de la aplicación, las cuales pueden estar relacionadas con la medicación empleada, la técnica de

LABORATORIO MONTMASON S.A.


 RODOLFO MONTMASON
 APODERADO N° 19.145
 Montevideo, Uruguay - Calle 15 - Pab. 35

LABORATORIO MONTMASON S.A.


 RODOLFO MONTMASON
 APODERADO N° 19.145



aplicación y/o factores individuales del paciente. Como consecuencia de una aplicación intramuscular pueden ocurrir: sensación de ardor o dolor, enrojecimiento, induración, abscesos y, excepcionalmente, cuadros severos tales como necrosis tisular aséptica (Síndrome de Nicolau), fascitis necrotizante y necrosis tisular extensa por Estreptococo β-hemolítico del grupo A.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otro/s depresor/es del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Sintomatología probable:

- Debida al dextropropoxifeno:
 - Somnolencia (pudiendo llegar a estupor), coma y convulsiones, de acuerdo a la cantidad ingerida.
 - Depresión respiratoria en casos graves, que conduce a cianosis e hipoxia. Respiración de Cheyne-Stokes. Apnea.
 - Inicialmente pupilas puntiformes, luego dilatación.
 - Caída tensional. Arritmias cardíacas. Retardo en la conducción.

Se han reportado cardiotoxicidad, prolongación del QRS y efectos depresores cardíacos con sobredosis de dextropropoxifeno. No hay evidencia clara de estos eventos adversos a dosis terapéuticas.

- Debida a la dipirona:
 - Dolor abdominal. Vómitos. Vértigo. Somnolencia que puede llegar al coma. Convulsiones.
 - Trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

Tratamiento (en medio hospitalario)

Mantenimiento de vías aéreas permeables. Ventilación asistida. Medidas generales de soporte. Tratamiento sintomático.

El antagonista naloxona puede ser de utilidad frente al cuadro respiratorio del dextropropoxifeno. La dipirona es dializable o eliminable por hemoperfusión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 3, 5, 6, 10, 12, 15, 20, 30, 50, 100 y 200 ampollas, siendo las tres últimas de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.
CALLE 14 N° 1000 - LUGAR 6 - FOLIO 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

8 4 6 4



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30° C. Proteger de la luz.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Directora Técnica: Liliana D.Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº: 54.923

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA D. GIL
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIOS BETA S.A. - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145