



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

DISPOSICIÓN N° **8686**

BUENOS AIRES, 22 DIC 2011

VISTO el expediente N° 1-0047-0000-012468-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta y nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KLOSIDOL / DIPIRONA SÓDICA - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIPIRONA SÓDICA 400 mg - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg; autorizada por el Certificado N° 34.751.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos de la Disposición N°:855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática para nuevas presentaciones de venta.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 405 y 406 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° **8 6 8 6**

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los
Decretos N°. 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A.,
propietaria de la Especialidad Medicinal KLOSIDOL / DIPIRONA SÓDICA
– DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO, forma farmacéutica y
concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIPIRONA SÓDICA 400
mg – DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg, la nueva presentación
de envases conteniendo 36 y 40 comprimidos recubiertos, dándose de
baja las presentaciones de envases que contienen 48 y 60 comprimidos
recubiertos, para la especialidad medicinal antes mencionada además
de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 2º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 318 a
401 desglosando de fojas 318 a 345, para la Especialidad Medicinal
denominada KLOSIDOL / DIPIRONA SÓDICA – DEXTROPROPOXIFENO
NAPSILATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, DIPIRONA SÓDICA 400 mg – DEXTROPROPOXIFENO

4
R
M



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 8 6**

NAPSILATO 98 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A.,
anulando los anteriores

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el
Certificado Nº 34.751 cuando el mismo se presente acompañado de la
copia de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar
al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012468-11-7

DISPOSICIÓN Nº

js

8 6 8 6

[Handwritten signature]
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

[Handwritten initials]

[Handwritten mark]

PROYECTO DE PROSPECTO**Klosidol****Dextropropoxifeno - Dipirona****FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos Recubiertos**Industria Argentina****EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA - ESTUPEFACIENTE LISTA 3****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA***Cada comprimido recubierto contiene:*

Dextropropoxifeno Napsilato	98,00 mg
Dipirona Sódica	400,00 mg
Almidón de Maíz	25,00 mg
Estearato de Magnesio	14,40 mg
Povidona K30	25,00 mg
Lactosa c.s.p	720,00 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	3,60 mg
Opadry II YS-30-18056 White	32,40 mg

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 inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG) y se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno.

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del citocromo CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir, claritromicina, jugo de pomelo, etc).

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 desde el programa de correo que tenga o desde el formulario electrónico del sitio ANMAT.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico

INDICACIONES

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

Analgesia en dolor post operatorio

Para el tratamiento a corto plazo del dolor post operatorio, 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.

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica*****Dextropropoxifeno***


El Dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo de acción central. Los estudios in vitro demostraron que Dextropropoxifeno y el metabolito norpropoxifeno inhiben los canales de sodio (efecto anestésico local) siendo norpropoxifeno aproximadamente 2 veces más potente que el Dextropropoxifeno, y Dextropropoxifeno aproximadamente 10 veces más potente que la lidocaína. El Dextropropoxifeno y el norpropoxifeno inhiben la corriente de potasio activada por voltaje transportada mediante canales de rectificación tardía rápida (hERG) cardíacos con una potencia aproximadamente igual. No está claro si los efectos sobre los canales iónicos se producen dentro del rango de dosis terapéuticas.

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 mecanismo de analgesia distintos, permite lograr un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.


FARMACIAS BAGÓ S.A.
CALLE 14 N° 1000
LA PLAZA
LA PLAZA

Farmacocinética***Dextropropoxifeno***

Las concentraciones plasmáticas máximas de Dextropropoxifeno se alcanzan en 2 a 2,5 horas. Después de una dosis oral de 65 mg de Dextropropoxifeno, se consiguen niveles plasmáticos máximos de 0,05 a 0,1 mg/ml para Dextropropoxifeno y 0,1 a 0,2 mg/ml para norpropoxifeno (metabolito principal). Dosis repetidas de Dextropropoxifeno en intervalos de 6 horas conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas, con una meseta después de la novena dosis a las 48 horas. El Dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, mientras que la de norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.

El Dextropropoxifeno se une a las proteínas en un 80% y tiene un gran volumen de distribución, 16 l/kg.

El Dextropropoxifeno sufre un amplio metabolismo de primer paso por las enzimas intestinales y hepáticas. La vía principal de metabolismo es la N-desmetilación mediada por el citocromo CYP3A4 a norpropoxifeno, el que es excretado por los riñones. La hidroxilación del anillo y la formación de glucurónido son vías metabólicas menores.

En 48 horas, aproximadamente el 20% al 25% de la dosis administrada de Dextropropoxifeno se excreta por la orina, la mayoría del cual es norpropoxifeno libre o conjugado. La tasa de eliminación renal de Dextropropoxifeno es de 2,6 l/min.

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. Éste 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 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: Concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 10,5 mg/l; tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) 1,4 horas; $t_{1/2}$ 3,3 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 10 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 4,5 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 10 horas; unión proteica 14%; clearance 36 ml/min; Excreción s/Dipirona 22%.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético ni de Dextropropoxifeno solo ni en combinación en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes con cirrosis, las concentraciones plasmáticas de Dextropropoxifeno fueron considerablemente más altas y las concentraciones de norpropoxifeno fueron mucho más bajas que en los pacientes de control. Esto es probablemente debido a una disminución del metabolismo de primer paso de Dextropropoxifeno administrado por vía oral en estos pacientes. La proporción de las Áreas Bajo la Curva (ABC) de norpropoxifeno/Dextropropoxifeno fue significativamente menor en pacientes con cirrosis (0,5 a 0,9) que en los controles (2,5 a 4).

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético de Dextropropoxifeno solo o en combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes anéfricos, los valores de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ fueron un promedio de 76% y 88% mayores, respectivamente. La diálisis elimina sólo cantidades insignificantes (8%) de la dosis administrada de Dextropropoxifeno.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos a partir de los 18 años

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación en adultos, se aconseja administrar:

Klosidol 1 comprimido recubierto 3 veces por día (cada 8 horas).

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP 3A4.

Dosis máxima: 1 comprimido cada 6 horas (4 comprimidos recubiertos/día = Dipirona 1600 mg, Dextropropoxifeno Napsilato 392 mg).

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia al Dextropropoxifeno, a los pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación.

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

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

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

Contraindicado en pacientes con sospecha de íleo paralítico.

Antecedentes de arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del intervalo QTc en el ECG (ver "PRECAUCIONES").

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.

Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

ADVERTENCIAS

Riesgo de sobredosis

Han habido numerosos casos de sobredosis accidental e intencional con productos de Dextropropoxifeno solos o en combinación con otros depresores del Sistema nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol. Las muertes dentro de la primera hora de la sobredosificación no son infrecuentes. Muchas de las muertes relacionadas con el Dextropropoxifeno han ocurrido en pacientes con antecedentes previos de trastornos emocionales o ideación/intento suicida y/o la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC. No prescribir Dextropropoxifeno para pacientes con tendencias suicidas o con antecedentes de ideación suicida.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el principal riesgo de todas las preparaciones de agonistas opiáceos. La depresión respiratoria se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos o debilitados, por lo general después de dosis iniciales grandes en pacientes no tolerantes, o cuando los opiáceos se administran junto con otros agentes que deprimen la respiración. **Klosidol** debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en pacientes que tienen reserva respiratoria disminuida sustancialmente, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En dichos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de **Klosidol** pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea. En estos pacientes debe considerarse analgésicos no opiáceos alternativos, y los opiáceos deben emplearse sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja.

Efectos cardiovasculares

Klosidol, al igual que todos los analgésicos opioides, puede causar hipotensión severa en un individuo cuya capacidad para mantener la presión arterial ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido, o después de la administración concomitante con fármacos como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. **Klosidol** puede producir

hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios. **Klosidol**, al igual que todos los analgésicos opioides, debe administrarse con precaución a pacientes en estado de shock circulatorio, ya que la vasodilatación producida por el fármaco puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

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)

Lesiones craneoencefálicas y aumento de presión intracraneal

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden ser marcadamente exagerados en presencia de lesiones craneoencefálicas, otras lesiones intracraneales o un aumento pre-existente de la presión intracraneal. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de pacientes con lesiones craneoencefálicas.

Uso con alcohol

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso concomitante de Dextropropoxifeno y alcohol, debido a los efectos aditivos potencialmente graves sobre el SNC de estos agentes que pueden conducir a la muerte.

Dipirona

La Dipirona es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazolonas, 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, 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, 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 (ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y

antiinflamatorios no esteroides.

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.

PRECAUCIONES

El Dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas serias su uso esta justificado solo en estados dolorosos de intensidad moderada o severa donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supratrapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno (ver CONTRAINDICACIONES).

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 (ver INTERACCIONES).

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

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS TOMA DEXTROPROPOXIFENO.** Prescribir Dextropropoxifeno con cautela en pacientes que reciben drogas antidepresivas o tranquilizantes y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

Tolerancia y Dependencia Física

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiáceos para mantener un efecto definido tal como analgesia (en ausencia de progresión de enfermedad u otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son raras durante el tratamiento crónico con opiáceos.

La abstinencia de opiáceos o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunas o todas las siguientes manifestaciones: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, y midriasis. También pueden desarrollarse otros síntomas, tales como: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. En general, los opiáceos no deben ser interrumpidos abruptamente (ver "Suspensión del Tratamiento").

Si **Klosidol** se interrumpe bruscamente en un paciente físicamente dependiente, puede producirse síndrome de abstinencia (ver PRECAUCIONES Abuso y dependencia) Si se presentan signos y síntomas de abstinencia, los pacientes deben ser tratados mediante restablecimiento de la terapia con opiáceos seguido de la reducción gradual de la dosis de **Klosidol** combinada con apoyo sintomático (ver "Suspensión del Tratamiento").

Uso en enfermedad del páncreas/tracto biliar

Klosidol puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. Los opiáceos como **Klosidol** pueden causar aumentos en el nivel de amilasa sérica.

Insuficiencia Hepática o Renal

No hay información suficiente para hacer recomendaciones de dosis con respecto al uso de Dextropropoxifeno tanto solo como en combinación en pacientes con insuficiencia hepática o renal en función del grado de deterioro. En caso de insuficiencia hepática y/o deterioro de la función renal pueden producirse concentraciones plasmáticas mayores y/o la eliminación retardada (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). Si el fármaco se usa en estos pacientes, debe utilizarse con precaución debido al metabolismo hepático de Dextropropoxifeno y la excreción renal de sus metabolitos.

Abuso y dependencia

Dado que **Klosidol** es un agonista opioide mu, puede ser sometido a uso indebido, abuso y adicción. La adicción a los opiáceos prescritos para el tratamiento del dolor no ha sido estimada. Sin embargo, se producen solicitudes de los opioides de pacientes adictos a opiáceos. Por esto, los médicos deben tomar el cuidado apropiado en la prescripción de **Klosidol**.

Los analgésicos opioides pueden causar dependencia psicológica y física. La dependencia física da como resultado síntomas de abstinencia en pacientes que suspenden abruptamente el fármaco tras la administración a largo plazo. También, pueden precipitarse síntomas de abstinencia por la administración de fármacos con actividad antagonista opioide mu, por ejemplo, naloxona o agonistas/antagonistas mixtos de los analgésicos (pentazocina, butorfanol, nalbufina, dezocina) (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). La dependencia física por lo general no se produce en un grado clínicamente significativo, hasta después de varias semanas de uso continuado de

opiáceos. La tolerancia, en la que son necesarias dosis cada vez más grandes para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por la duración acortada de un efecto analgésico y posteriormente, por disminuciones en la intensidad de la analgesia.

En pacientes con dolor crónico, y en pacientes con cáncer que son tolerantes a los opiáceos, la administración de **Klosidol** debe guiarse por el grado de tolerancia manifestado y las dosis necesarias para aliviar adecuadamente el dolor. La gravedad del síndrome de abstinencia a **Klosidol** puede depender del grado de dependencia física. La suspensión se caracteriza por rinitis, mialgia, calambres abdominales y diarrea ocasional. Los síntomas más observables desaparecen en 5 a 14 días sin tratamiento; sin embargo puede haber una fase de abstinencia crónica o secundaria que puede durar de 6 a 12 meses caracterizada por insomnio, irritabilidad y dolores musculares. El paciente debe desintoxicarse mediante reducción gradual de la dosis. Los trastornos gastrointestinales o la deshidratación deben tratarse con medidas de apoyo.

Suspensión del Tratamiento

Para los pacientes que utilizaron **Klosidol** de forma regular durante un período de tiempo, cuando la terapia con **Klosidol** ya no sea necesaria para el tratamiento de su dolor, puede ser útil discontinuar gradualmente **Klosidol** a lo largo del tiempo para prevenir el desarrollo de un síndrome de abstinencia de opiáceos (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia"). En general, la terapia puede disminuirse en un 25% a 50% por día con un monitoreo cuidadoso de los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, la dosis debe ser elevada al nivel anterior y titularse más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis, o ambos.

Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias

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

Carcinogénesis, mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial mutagénico y carcinogénico de Dextropropoxifeno solo o en combinación no ha sido evaluado.

En estudios en animales Dextropropoxifeno no tuvo ningún efecto sobre el comportamiento de apareamiento, la fertilidad, la duración de la gestación o el parto cuando las ratas fueron alimentadas con Dextropropoxifeno como un componente de su dieta diaria con una ingesta diaria estimada de Dextropropoxifeno hasta 8 veces mayor que la dosis máxima equivalente humana, basada en la comparación del área de superficie corporal. A esta dosis más alta, se redujeron el peso fetal y la supervivencia al 4º día postnatal.

Embarazo

No se recomienda su uso.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Dextropropoxifeno en mujeres embarazadas.

En tanto que hay pocos datos en la literatura publicada, no se han realizado estudios de

reproducción animal con Dextropropoxifeno. Por lo tanto, no se sabe si Dextropropoxifeno o Dipirona pueden afectar a la reproducción o causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. **Klosidol** no debe administrarse a mujeres embarazadas.

El Dextropropoxifeno y su principal metabolito, norpropoxifeno, atraviesan la placenta humana. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado opiáceos en forma crónica pueden presentar depresión respiratoria o síntomas de abstinencia.

En los estudios publicados sobre reproducción en animales, no se produjeron efectos teratogénicos en los hijos nacidos de ratas preñadas o conejos que recibieron Dextropropoxifeno durante la organogénesis. Los animales preñados recibieron dosis de Dextropropoxifeno de aproximadamente 10 veces (ratas) y 4 veces (conejos) la dosis máxima recomendada en humanos (en base a comparación por mg/m^2 de área de superficie corporal).

Lactancia

No se recomienda su uso. Dextropropoxifeno y norpropoxifeno su principal metabolito se excretan en la leche humana. Los estudios publicados de las madres en lactancia que utilizaron Dextropropoxifeno no detectaron ningún efecto adverso en los lactantes. En base a un estudio de seis parejas madre-hijo, un bebé alimentado exclusivamente con leche materna recibe aproximadamente 2% de la dosis materna ajustada por peso. Norpropoxifeno se excreta por vía renal y la eliminación renal es menor en los recién nacidos que en los adultos. Por lo tanto, es posible que el uso materno prolongado de Dextropropoxifeno pudiera resultar en la acumulación de norpropoxifeno en un lactante. El Dextropropoxifeno y los metabolitos de la Dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que **Klosidol** no debe administrarse durante tal estado.

Niños

No se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

Interacciones Medicamentosas

Dextropropoxifeno

El Dextropropoxifeno se metaboliza principalmente a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del sistema citocromo P450 humano, por lo tanto pueden ocurrir interacciones potenciales cuando el Dextropropoxifeno se administra conjuntamente con agentes que afectan la actividad de CYP3A4. El metabolismo del Dextropropoxifeno puede ser alterado por inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nefinavir, nefazadona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo), conduciendo a niveles plasmáticos aumentados del Dextropropoxifeno. Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor del CYP3A4 deben ser monitorizados cuidadosamente durante un período de tiempo prolongado y deben hacerse ajustes de dosis si se justifica. La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4

pueden reducir la eficacia de Dextropropoxifeno. Los inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina pueden conducir a niveles aumentados del metabolito (norpropoxifeno).

También se cree que Dextropropoxifeno posee propiedades inhibitoras de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 y la administración conjunta con fármacos que se apoyan en cualquiera de estas enzimas para el metabolismo puede dar como resultado efectos farmacológicos o adversos mayores de este fármaco. Se han producido signos neurológicos severos, incluyendo coma, con el uso concomitante de carbamazepina (metabolizada por el CYP3A4). Se ha observado aumento del riesgo de hemorragia con agentes tipo warfarina, cuando se administran junto con Dextropropoxifeno; sin embargo, el mecanismo base de esta interacción se desconoce.

Depresores del SNC

Los pacientes que reciben analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), concomitantemente con **Klosidol** pueden presentar una depresión aditiva del SNC. Si estos medicamentos se toman en combinación con la dosis usual de **Klosidol**, pueden dar como resultado efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando se contempla dicha terapia combinada, debe reducirse la dosis de uno o ambos fármacos.

Analgésicos agonistas/antagonistas mixtos opioides

Los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina) deben administrarse con precaución a pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con un analgésico opioide agonista puro como **Klosidol**. En esta situación, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de **Klosidol** y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se ha informado que los IMAO intensifican los efectos de al menos un fármaco opiáceo causando ansiedad, confusión y depresión significativa de la respiración o coma. El uso de **Klosidol** no está recomendado para pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días de interrupción del tratamiento con los mismos

Dipirona

Ciclosporina: La administración simultánea de Dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.

Clorpromazina: Se ha decripto la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con Dipirona.

REACCIONES ADVERSAS

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comúnmente informadas fueron mareos, sedación, náuseas y vómitos. Otras reacciones adversas incluyen constipación, dolor

abdominal, erupciones cutáneas, mareos, dolor de cabeza, debilidad, euforia, disforia, alucinaciones, alteraciones visuales menores.

Los eventos adversos más frecuentemente informados en la post-comercialización han incluido suicidio consumado, sobredosis accidental o intencional, dependencia del fármaco, paro cardíaco, coma, fármaco ineficaz, toxicidad del fármaco, náuseas, paro respiratorio, paro cardio-respiratorio, muerte, vómitos, mareos, convulsiones, estado confusional y diarrea. Las experiencias adversas adicionales, informadas a través de la vigilancia post-comercialización incluyen:

Cardiovasculares: Arritmia, bradicardia, paro cardíaco/respiratorio, paro congestivo, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, infarto de miocardio.

Órganos de los sentidos: Edema palpebral, visión borrosa

Generales: Falta de eficacia, interacción de fármacos, tolerancia al fármaco, enfermedad símil gripe, síndrome de abstinencia del fármaco, toxicidad del fármaco, fractura de cadera, sobredosis de fármacos múltiples, sobredosis de narcóticos.

Gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda.

Hepatobiliares: Esteatosis hepática, hepatomegalia, daño hepatocelular.

Inmunológicas: Hipersensibilidad.

Parámetros vitales: Disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca elevada/anormal

Metabolismo y nutrición: Acidosis metabólica.

Sistema nervioso: Ataxia, coma, mareos, somnolencia, síncope.

Psiquiátricas: Comportamiento anormal, estado confusional, alucinaciones, cambios del estado mental.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: Depresión respiratoria, disnea.

Piel y tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito.

La terapia con Dextropropoxifeno se ha asociado con resultados anormales en pruebas de función hepática y, más raramente, con instancias de ictericia reversible (incluyendo ictericia colestásica).

Se ha informado miopatía subaguda dolorosa tras sobredosificación crónica con Dextropropoxifeno.

SOBREDOSIFICACIÓN

Klosidol es un producto combinado que contiene Dextropropoxifeno y Dipirona. La sobredosis de **Klosidol** puede presentar signos y síntomas de una sobredosis de Dextropropoxifeno, sobredosis de Dipirona o ambos. Se han descrito casos fatales en la primera hora de la sobredosis.

Sobredosificación con Dextropropoxifeno

Síntomas de Sobredosificación con Dextropropoxifeno

Las manifestaciones de sobredosificación aguda con Dextropropoxifeno son las de la sobredosificación con opiáceos. El paciente suele estar somnoliento, pero puede estar estuporoso

o comatoso y con convulsiones. La depresión respiratoria es característica. La frecuencia respiratoria y/o el volumen respiratorio se reducen, lo que da lugar a cianosis e hipoxia. Las pupilas, en un principio como puntas de alfiler, pueden dilatarse a medida que aumenta la hipoxia. Pueden producirse respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La presión arterial y la frecuencia cardíaca inicialmente suelen ser normales, pero la presión arterial cae y la función cardíaca se deteriora, lo que finalmente da como resultado edema pulmonar y colapso circulatorio, a menos que se corrija la depresión respiratoria y se restablezca la ventilación adecuada lo antes posible. Pueden estar presentes arritmias cardíacas y retraso de la conducción. Se produce una acidosis respiratoria-metabólica combinada debida al CO₂ retenido (hipercapnia) y al ácido láctico formado durante la glucólisis anaeróbica. La acidosis puede ser grave si también se han ingerido grandes cantidades de salicilatos. Puede ocurrir la muerte.

Tratamiento de la Sobredosificación con Dextropropoxifeno

La atención debe dirigirse primero a establecer una vía aérea permeable y a restaurar la ventilación. Puede ser necesaria ventilación mecánica asistida, con o sin oxígeno, y si hay edema pulmonar presente puede ser deseable una presión de respiración positiva. El antagonista opiáceo naloxona, reducirá marcadamente el grado de depresión respiratoria y debe administrarse inmediatamente, preferentemente por vía intravenosa. La duración de la acción del antagonista puede ser breve. Si no se observa respuesta después de que se hayan administrado 10 mg de naloxona, el diagnóstico de toxicidad por Dextropropoxifeno debe ser cuestionado. Además de la utilización de un antagonista de los opiáceos, el paciente puede requerir ajuste cuidadoso con un anticonvulsivante para controlar las convulsiones. El carbón activado puede absorber una cantidad significativa del Dextropropoxifeno ingerido. La diálisis es de poco valor en la intoxicación por Dextropropoxifeno. Se deben realizar esfuerzos para determinar si también fueron ingeridos otros agentes, tales como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes o depresores del SNC, ya que estos aumentan la depresión del SNC, así como provocan efectos tóxicos específicos o la muerte.

Sobredosificación con Dipirona

Puede presentarse: dolor abdominal, vómitos, vértigo, somnolencia que puede llegar al coma, convulsiones y trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 12, 24, 30, 36, 40, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, KlosidoI DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.751

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

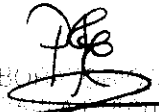
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

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



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACIA
FARMACÉUTICA
M.G. 11.742



PROYECTO DE PROSPECTO**Klosidol****Dextropropoxifeno - Dipirona****FORMA FARMACÉUTICA:** Inyectable**Industria Argentina****EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA - ESTUPEFACIENTE LISTA 3****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA****Cada Ampolla contiene:****Dextropropoxifeno Clorhidrato 50 mg****Dipirona 1500 mg****Excipientes:**

Bisulfito de Sodio, Agua Destilada Esterilizada c.s.

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 inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG) y se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno.

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del citocromo CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir, claritromicina, jugo de pomelo, etc).

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 desde el programa de correo que tenga o desde el formulario electrónico del sitio ANMAT.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico


FARMACIA BAGÓ S.A.
INDUSTRIA ARGENTINA
CALLE FUERZA
10000000

INDICACIONES

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

Analgesia en dolor post operatorio

Para el tratamiento a corto plazo del dolor post operatorio, 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.

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.

Indicaciones para tratamiento parenteral

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica*****Dextropropoxifeno***

El Dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo de acción central. Los estudios in vitro demostraron que Dextropropoxifeno y el metabolito norpropoxifeno inhiben los canales de sodio (efecto anestésico local) siendo norpropoxifeno aproximadamente 2 veces más potente que el Dextropropoxifeno, y Dextropropoxifeno aproximadamente 10 veces más potente que la lidocaína. El Dextropropoxifeno y el norpropoxifeno inhiben la corriente de potasio activada por voltaje transportada mediante canales de rectificación tardía rápida (hERG) cardíacos con una potencia aproximadamente igual. No está claro si los efectos sobre los canales iónicos se producen dentro del rango de dosis terapéuticas.

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 mecanismo de analgesia distintos, 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 de Dextropropoxifeno se alcanzan en 2 a 2,5 horas. Después de una dosis oral de 65 mg de Dextropropoxifeno, se consiguen niveles plasmáticos

máximos de 0,05 a 0,1 mg/ml para Dextropropoxifeno y 0,1 a 0,2 mg/ml para norpropoxifeno (metabolito principal). Dosis repetidas de Dextropropoxifeno en intervalos de 6 horas conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas, con una meseta después de la novena dosis a las 48 horas. El Dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, mientras que la de norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.

El Dextropropoxifeno se une a las proteínas en un 80% y tiene un gran volumen de distribución, 16 l/kg.

El Dextropropoxifeno sufre un amplio metabolismo de primer paso por las enzimas intestinales y hepáticas. La vía principal de metabolismo es la N-desmetilación mediada por el citocromo CYP3A4 a norpropoxifeno, el que es excretado por los riñones. La hidroxilación del anillo y la formación de glucurónido son vías metabólicas menores.

En 48 horas, aproximadamente el 20% al 25% de la dosis administrada de Dextropropoxifeno se excreta por la orina, la mayoría del cual es norpropoxifeno libre o conjugado. La tasa de eliminación renal de Dextropropoxifeno es de 2,6 l/min.

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. Éste 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 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: Concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 10,5 mg/l; tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) 1,4 horas; $t_{1/2}$ 3,3 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 10 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 4,5 horas; 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 horas; $t_{1/2}$ 10 horas; unión proteica 14%; *clearance* 36

ml/min; Excreción s/Dipirona 22%.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético ni de Dextropropoxifeno solo ni en combinación en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes con cirrosis, las concentraciones plasmáticas de Dextropropoxifeno fueron considerablemente más altas y las concentraciones de norpropoxifeno fueron mucho más bajas que en los pacientes de control. Esto es probablemente debido a una disminución del metabolismo de primer paso de Dextropropoxifeno administrado por vía oral en estos pacientes. La proporción de las Áreas Bajo la Curva (ABC) de norpropoxifeno/Dextropropoxifeno fue significativamente menor en pacientes con cirrosis (0,5 a 0,9) que en los controles (2,5 a 4).

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético de Dextropropoxifeno solo o en combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes anéfricos, los valores de ABC y C_{máx} fueron un promedio de 76% y 88% mayores, respectivamente. La diálisis elimina sólo cantidades insignificantes (8%) de la dosis administrada de Dextropropoxifeno.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos a partir de los 18 años

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación en adultos, se aconseja administrar:

Klosidol, 1 ampolla por vía intramuscular, intravenosa lenta o infusión intravenosa, 2 ó 3 veces por día (cada 12 a 8 horas).

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP 3A4.

Dosis máxima diaria: 1 frasco-ampolla IM cada 6 horas, (4 ampolla/día = Dipirona 6000 mg, Dextropropoxifeno Clorhidrato 200 mg).

No debe mezclarse la solución reconstituida con otros medicamentos en la jeringa de aplicación ya que pueden ser incompatibles.

La administración parenteral de analgésicos es reservada para los estados dolorosos agudos serios, cuando la administración por vía oral no puede realizarse, y puede asociarse en forma imprevisible a hipotensión arterial, por lo que se recomienda efectuarla 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 pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación.

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

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

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

Contraindicado en pacientes con sospecha de íleo paralítico.

Antecedentes de arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del intervalo QTc en el ECG (ver "PRECAUCIONES").

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.

Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

ADVERTENCIAS***Riesgo de sobredosis***

Han habido numerosos casos de sobredosis accidental e intencional con productos de Dextropropoxifeno solos o en combinación con otros depresores del Sistema nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol. Las muertes dentro de la primera hora de la sobredosificación no son infrecuentes. Muchas de las muertes relacionadas con el Dextropropoxifeno han ocurrido en pacientes con antecedentes previos de trastornos emocionales o ideación/intento suicida y/o la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC. No prescribir Dextropropoxifeno para pacientes con tendencias suicidas o con antecedentes de ideación suicida.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el principal riesgo de todas las preparaciones de agonistas opiáceos. La depresión respiratoria se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos o debilitados, por lo general después de dosis iniciales grandes en pacientes no tolerantes, o cuando los opiáceos se administran junto con otros agentes que deprimen la respiración. **Klosidol** debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en pacientes que tienen reserva respiratoria disminuida sustancialmente, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En dichos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de **Klosidol** pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea. En estos pacientes debe considerarse analgésicos no opiáceos alternativos, y los opiáceos deben emplearse sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja.

Efectos cardiovasculares

Klosidol, al igual que todos los analgésicos opioides, puede causar hipotensión severa en un individuo cuya capacidad para mantener la presión arterial ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido, o después de la administración concomitante con fármacos como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. **Klosidol** puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios. **Klosidol**, al igual que todos los analgésicos opioides, debe administrarse con precaución a pacientes en estado de shock circulatorio, ya que la vasodilatación producida por el fármaco puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

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

Lesiones craneoencefálicas y aumento de presión intracraneal

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden ser marcadamente exagerados en presencia de lesiones craneoencefálicas, otras lesiones intracraneales o un aumento pre-existente de la presión intracraneal. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de pacientes con lesiones craneoencefálicas.

Uso con alcohol

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso concomitante de Dextropropoxifeno y alcohol, debido a los efectos aditivos potencialmente graves sobre el SNC de estos agentes que pueden conducir a la muerte.

Dipirona

La Dipirona es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazonas, 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, 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, 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 (ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroides.

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.

PRECAUCIONES

El Dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas serias su uso esta justificado solo en estados dolorosos de intensidad moderada o severa donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno (ver "CONTRAINDICACIONES").

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 (ver "INTERACCIONES").

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

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS TOMA DEXTROPROPOXIFENO.** Prescribir Dextropropoxifeno con cautela en pacientes que reciben drogas antidepresivas o tranquilizantes y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

Tolerancia y Dependencia Física

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiáceos para mantener un efecto definido tal como analgesia (en ausencia de progresión de enfermedad u otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son raras durante el tratamiento crónico con opiáceos.

La abstinencia de opiáceos o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunas o todas las siguientes manifestaciones: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, y midriasis. También pueden desarrollarse otros síntomas, tales como: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. En general, los opiáceos no deben ser interrumpidos abruptamente (ver "Suspensión del Tratamiento").

Si **Klosidol** se interrumpe bruscamente en un paciente físicamente dependiente, puede producirse síndrome de abstinencia (ver "PRECAUCIONES - Abuso y dependencia") Si se presentan signos y síntomas de abstinencia, los pacientes deben ser tratados mediante restablecimiento de la terapia con opiáceos seguido de la reducción gradual de la dosis de **Klosidol** combinada con apoyo sintomático (ver "Suspensión del Tratamiento").

Uso en enfermedad del páncreas/tracto biliar

Klosidol puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. Los opiáceos como **Klosidol** pueden causar aumentos en el nivel de amilasa sérica.

Insuficiencia Hepática o Renal

No hay información suficiente para hacer recomendaciones de dosis con respecto al uso de Dextropropoxifeno tanto solo como en combinación en pacientes con insuficiencia hepática o renal en función del grado de deterioro. En caso de insuficiencia hepática y/o deterioro de la función renal pueden producirse concentraciones plasmáticas mayores y/o la eliminación retardada (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). Si el fármaco se usa en estos pacientes, debe utilizarse con precaución debido al metabolismo hepático de Dextropropoxifeno y la excreción renal de sus metabolitos.

Abuso y dependencia

Dado que **Klosidol** es un agonista opioide mu, puede ser sometido a uso indebido, abuso y adicción. La adicción a los opiáceos prescritos para el tratamiento del dolor no ha sido estimada. Sin embargo, se producen solicitudes de los opioides de pacientes adictos a opiáceos. Por esto, los médicos deben tomar el cuidado apropiado en la prescripción de **Klosidol**.

Los analgésicos opioides pueden causar dependencia psicológica y física. La dependencia física da como resultado síntomas de abstinencia en pacientes que suspenden abruptamente el

fármaco tras la administración a largo plazo. También, pueden precipitarse síntomas de abstinencia por la administración de fármacos con actividad antagonista opioide mu, por ejemplo, naloxona o agonistas/antagonistas mixtos de los analgésicos (pentazocina, butorfanol, nalbufina, dezocina) (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). La dependencia física por lo general no se produce en un grado clínicamente significativo, hasta después de varias semanas de uso continuado de opiáceos. La tolerancia, en la que son necesarias dosis cada vez más grandes para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por la duración acortada de un efecto analgésico y posteriormente, por disminuciones en la intensidad de la analgesia.

En pacientes con dolor crónico, y en pacientes con cáncer que son tolerantes a los opiáceos, la administración de **Klosidol** debe guiarse por el grado de tolerancia manifestado y las dosis necesarias para aliviar adecuadamente el dolor. La gravedad del síndrome de abstinencia a **Klosidol** puede depender del grado de dependencia física. La suspensión se caracteriza por rinitis, mialgia, calambres abdominales y diarrea ocasional. Los síntomas más observables desaparecen en 5 a 14 días sin tratamiento; sin embargo puede haber una fase de abstinencia crónica o secundaria que puede durar de 6 a 12 meses caracterizada por insomnio, irritabilidad y dolores musculares. El paciente debe desintoxicarse mediante reducción gradual de la dosis. Los trastornos gastrointestinales o la deshidratación deben tratarse con medidas de apoyo.

Suspensión del Tratamiento

Para los pacientes que utilizaron **Klosidol** de forma regular durante un período de tiempo, cuando la terapia con **Klosidol** ya no sea necesaria para el tratamiento de su dolor, puede ser útil discontinuar gradualmente **Klosidol** a lo largo del tiempo para prevenir el desarrollo de un síndrome de abstinencia de opiáceos (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia"). En general, la terapia puede disminuirse en un 25% a 50% por día con un monitoreo cuidadoso de los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, la dosis debe ser elevada al nivel anterior y titularse más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis, o ambos.

Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias

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

Carcinogénesis, mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial mutagénico y carcinogénico de Dextropropoxifeno solo o en combinación no ha sido evaluado.

En estudios en animales Dextropropoxifeno no tuvo ningún efecto sobre el comportamiento de apareamiento, la fertilidad, la duración de la gestación o el parto cuando las ratas fueron alimentadas con Dextropropoxifeno como un componente de su dieta diaria con una ingesta diaria estimada de Dextropropoxifeno hasta 8 veces mayor que la dosis máxima equivalente humana, basada en la comparación del área de superficie corporal. A esta dosis más alta, se redujeron el peso fetal y la supervivencia al 4º día postnatal.

Embarazo

No se recomienda su uso.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Dextropropoxifeno en mujeres embarazadas. En tanto que hay pocos datos en la literatura publicada, no se han realizado estudios de reproducción animal con Dextropropoxifeno. Por lo tanto, no se sabe si Dextropropoxifeno o Dipirona pueden afectar a la reproducción o causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. **Klosidol** no debe administrarse a mujeres embarazadas.

El Dextropropoxifeno y su principal metabolito, norpropoxifeno, atraviesan la placenta humana. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado opiáceos en forma crónica pueden presentar depresión respiratoria o síntomas de abstinencia.

En los estudios publicados sobre reproducción en animales, no se produjeron efectos teratogénicos en los hijos nacidos de ratas preñadas o conejos que recibieron Dextropropoxifeno durante la organogénesis. Los animales preñados recibieron dosis de Dextropropoxifeno de aproximadamente 10 veces (ratas) y 4 veces (conejos) la dosis máxima recomendada en humanos (en base a comparación por mg/m^2 de área de superficie corporal).

Lactancia

No se recomienda su uso. Dextropropoxifeno y norpropoxifeno su principal metabolito se excretan en la leche humana. Los estudios publicados de las madres en lactancia que utilizaron Dextropropoxifeno no detectaron ningún efecto adverso en los lactantes. En base a un estudio de seis parejas madre-hijo, un bebé alimentado exclusivamente con leche materna recibe aproximadamente 2% de la dosis materna ajustada por peso. Norpropoxifeno se excreta por vía renal y la eliminación renal es menor en los recién nacidos que en los adultos. Por lo tanto, es posible que el uso materno prolongado de Dextropropoxifeno pudiera resultar en la acumulación de norpropoxifeno en un lactante. El Dextropropoxifeno y los metabolitos de la Dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que **Klosidol** no debe administrarse durante tal estado.

Niños

No se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

Interacciones Medicamentosas***Dextropropoxifeno***

El Dextropropoxifeno se metaboliza principalmente a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del sistema citocromo P450 humano, por lo tanto pueden ocurrir interacciones potenciales cuando el Dextropropoxifeno se administra conjuntamente con agentes que afectan la actividad de CYP3A4. El metabolismo del Dextropropoxifeno puede ser alterado por inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazadona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de

pomelo y verapamilo), conduciendo a niveles plasmáticos aumentados del Dextropropoxifeno. Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor del CYP3A4 deben ser monitorizados cuidadosamente durante un período de tiempo prolongado y deben hacerse ajustes de dosis si se justifica. La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir la eficacia de Dextropropoxifeno. Los inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina pueden conducir a niveles aumentados del metabolito (norpropoxifeno).

También se cree que Dextropropoxifeno posee propiedades inhibitoras de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 y la administración conjunta con fármacos que se apoyan en cualquiera de estas enzimas para el metabolismo puede dar como resultado efectos farmacológicos o adversos mayores de este fármaco. Se han producido signos neurológicos severos, incluyendo coma, con el uso concomitante de carbamazepina (metabolizada por el CYP3A4). Se ha observado aumento del riesgo de hemorragia con agentes tipo warfarina, cuando se administran junto con Dextropropoxifeno; sin embargo, el mecanismo base de esta interacción se desconoce.

Depresores del SNC

Los pacientes que reciben analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), concomitantemente con **Klosidol** pueden presentar una depresión aditiva del SNC. Si estos medicamentos se toman en combinación con la dosis usual de **Klosidol**, pueden dar como resultado efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando se contempla dicha terapia combinada, debe reducirse la dosis de uno o ambos fármacos.

Analgésicos agonistas/antagonistas mixtos opioides

Los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina) deben administrarse con precaución a pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con un analgésico opioide agonista puro como **Klosidol**. En esta situación, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de **Klosidol** y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se ha informado que los IMAO intensifican los efectos de al menos un fármaco opiáceo causando ansiedad, confusión y depresión significativa de la respiración o coma. El uso de **Klosidol** no está recomendado para pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días de interrupción del tratamiento con los mismos

Dipirona

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.

REACCIONES ADVERSAS

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comúnmente informadas fueron mareos, sedación, náuseas y vómitos. Otras reacciones adversas incluyen constipación, dolor abdominal, erupciones cutáneas, mareos, dolor de cabeza, debilidad, euforia, disforia, alucinaciones, alteraciones visuales menores.

Los eventos adversos más frecuentemente informados en la post-comercialización han incluido suicidio consumado, sobredosis accidental o intencional, dependencia del fármaco, paro cardíaco, coma, fármaco ineficaz, toxicidad del fármaco, náuseas, paro respiratorio, paro cardio-respiratorio, muerte, vómitos, mareos, convulsiones, estado confusional y diarrea. Las experiencias adversas adicionales, informadas a través de la vigilancia post-comercialización incluyen:

Cardiovasculares: Arritmia, bradicardia, paro cardíaco/respiratorio, paro congestivo, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, infarto de miocardio

Órganos de los sentidos: Edema palpebral, visión borrosa

Generales: Falta de eficacia, interacción de fármacos, tolerancia al fármaco, enfermedad similar gripe, síndrome de abstinencia del fármaco, toxicidad del fármaco, fractura de cadera, sobredosis de fármacos múltiples, sobredosis de narcóticos.

Gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda.

Hepatobiliares: Esteatosis hepática, hepatomegalia, daño hepatocelular.

Inmunológicas: Hipersensibilidad.

Parámetros vitales: Disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca elevada/anormal

Metabolismo y nutrición: Acidosis metabólica.

Sistema nervioso: Ataxia, coma, mareos, somnolencia, síncope.

Psiquiátricas: Comportamiento anormal, estado confusional, alucinaciones, cambios del estado mental.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: Depresión respiratoria, disnea.

Piel y tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito.

La terapia con Dextropropoxifeno se ha asociado con resultados anormales en pruebas de función hepática y, más raramente, con instancias de ictericia reversible (incluyendo ictericia colestásica).

Se ha informado miopatía subaguda dolorosa tras sobredosificación crónica con Dextropropoxifeno.

SOBREDOSIFICACIÓN

Klosidol es un producto combinado que contiene Dextropropoxifeno y Dipirona. La sobredosis de **Klosidol** puede presentar signos y síntomas de una sobredosis de Dextropropoxifeno, sobredosis de Dipirona o ambos. Se han descrito casos fatales en la primera hora de la sobredosis.

Sobredosificación con Dextropropoxifeno***Síntomas de Sobredosificación con Dextropropoxifeno***

Las manifestaciones de sobredosificación aguda con Dextropropoxifeno son las de la sobredosificación con opiáceos. El paciente suele estar somnoliento, pero puede estar estuporoso o comatoso y con convulsiones. La depresión respiratoria es característica. La frecuencia respiratoria y/o el volumen respiratorio se reducen, lo que da lugar a cianosis e hipoxia. Las pupilas, en un principio como puntas de alfiler, pueden dilatarse a medida que aumenta la hipoxia. Pueden producirse respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La presión arterial y la frecuencia cardíaca inicialmente suelen ser normales, pero la presión arterial cae y la función cardíaca se deteriora, lo que finalmente da como resultado edema pulmonar y colapso circulatorio, a menos que se corrija la depresión respiratoria y se restablezca la ventilación adecuada lo antes posible. Pueden estar presentes arritmias cardíacas y retraso de la conducción. Se produce una acidosis respiratoria-metabólica combinada debida al CO₂ retenido (hipercapnia) y al ácido láctico formado durante la glucólisis anaeróbica. La acidosis puede ser grave si también se han ingerido grandes cantidades de salicilatos. Puede ocurrir la muerte.

Tratamiento de la Sobredosificación con Dextropropoxifeno

La atención debe dirigirse primero a establecer una vía aérea permeable y a restaurar la ventilación. Puede ser necesaria ventilación mecánica asistida, con o sin oxígeno, y si hay edema pulmonar presente puede ser deseable una presión de respiración positiva. El antagonista opiáceo naloxona, reducirá marcadamente el grado de depresión respiratoria y debe administrarse inmediatamente, preferentemente por vía intravenosa. La duración de la acción del antagonista puede ser breve. Si no se observa respuesta después de que se hayan administrado 10 mg de naloxona, el diagnóstico de toxicidad por Dextropropoxifeno debe ser cuestionado. Además de la utilización de un antagonista de los opiáceos, el paciente puede requerir ajuste cuidadoso con un anticonvulsivante para controlar las convulsiones. El carbón activado puede absorber una cantidad significativa del Dextropropoxifeno ingerido. La diálisis es de poco valor en la intoxicación por Dextropropoxifeno. Se deben realizar esfuerzos para determinar si también fueron ingeridos otros agentes, tales como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes o depresores del SNC, ya que estos aumentan la depresión del SNC, así como provocan efectos tóxicos específicos o la muerte.

Sobredosificación con Dipirona

Puede presentarse: dolor abdominal, vómitos, vértigo, somnolencia que puede llegar al coma, convulsiones y trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 3, 5, 10, 50 y 100 ampollas de 3 ml ó 5 ml, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Klosdol** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 34.751

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

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

