



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-99336017-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-99336017-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIOXADOL / DIPIRONA MAGNÉSICA (+PARACETAMOL en gotas), Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIPIRONA MAGNÉSICA 500 mg; JARABE DIPIRONA MAGNÉSICA 50 mg / ml y SOLUCIÓN ORAL (GOTAS); DIPIRONA MAGNÉSICA 400 mg + PARACETAMOL 120 mg; aprobada por Certificado N° 33.436.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma QUÍMICA MONTPELLIER SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIOXADOL / DIPIRONA MAGNÉSICA (+PARACETAMOL en gotas), Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIPIRONA MAGNÉSICA 500 mg; JARABE DIPIRONA MAGNÉSICA 50 mg / ml y SOLUCIÓN ORAL (GOTAS); DIPIRONA MAGNÉSICA 400 mg + PARACETAMOL 120 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-128819746-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-128818650-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-128817339-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-128817088-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-128816921-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-128816269-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-128815634-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-128815933-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.436, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-99336017-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Blistér por 10 comprimidos recubiertos

Dioxadol
Dipirona magnésica 500 mg
Industria Argentina


 **Montpellier**

Lote:

Vencimiento:

Mismo texto para blister por 2 comprimidos recubiertos.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.


M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.


ROSANA LAURA KEIMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT PRIM Comp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:14:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:14:25 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

DIOXADOL

DIPIRONA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualitativa:

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: dipirona magnésica 500 mg.

Excipientes: crospovidona 28,0 mg; povidona 25 mg, dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, estearato de magnesio 6,0 mg; celulosa microcristalina c.s.p 700 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 13,5 mg; tartrazina 0,486 mg; Opadry II Clear (Y-19-19054) 1,5 mg.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C Y EN LUGAR SECO.
PROTEGER DE LA LUZ**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: llevarán el mismo texto los envases conteniendo:

8 comprimidos recubiertos; 16 comprimidos recubiertos; 32 comprimidos recubiertos; 50 comprimidos recubiertos y 96 comprimidos recubiertos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LASHA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT SEC Comp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:13:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:13:00 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Frasco con 120 ml de jarabe

Dioxadol
Dipirona
Industria Argentina

 **Montpellier**

Composición:

cada 100 ml de jarabe contiene: dipirona magnésica 5000 mg.

Excipientes: ciclamato de sodio 165 mg, sacarina sódica 37 mg, azúcar 60000 mg, edetato disódico 37 mg, ácido cítrico 200 mg, benzoato de sodio 280 mg, sorbitol líquido 70% 500 mg, esencia de guinda líquida 300 mg, colorante caramelo 200 mg, hidroximetansulfonato de sodio 500 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,5, agua purificada c.s.p. 100 ml.

Cada ml de jarabe contiene 50 mg de dipirona magnésica

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C.
PROTEGER DE LA LUZ**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Mismo texto para frasco por 200 ml.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAJMA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT PRIM Jarabe

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:11:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:11:17 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

DIOXADOL

DIPIRONA

Jarabe

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 120 ml.

Fórmula Cualitativa:

Composición:

cada 100 ml de jarabe contiene: dipirona magnésica 5000 mg.

Excipientes: ciclamato de sodio 165 mg, sacarina sódica 37 mg, azúcar 60000 mg, edetato disódico 37 mg, ácido cítrico 200 mg, benzoato de sodio 280 mg, sorbitol líquido 70% 500 mg, esencia de guinda líquida 300 mg, colorante caramelo 200 mg, hidroximetansulfonato de sodio 500 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,5, agua purificada c.s.p. 100 ml.

Cada ml de jarabe contiene 50 mg de dipirona magnésica

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C.
PROTEGER DE LA LUZ**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: llevarán el mismo texto los envases conteniendo:

Envase conteniendo 200 ml.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA L. KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT SEC Jarabe

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:10:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:10:58 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Presentación por 30 ml de solución oral (gotas)

Dioxadol
Dipirona - Paracetamol
Industria Argentina
Solución oral (gotas)



Composición:

Composición: cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 40000 mg; paracetamol 12000 mg.
Excipientes: sucralosa 1,7 mg, propilenglicol 21,0 mg, acesulfame potásico 0,750 mg, ciclamato de sodio 1500 mg, esencia de frambuesa líquida 200 mg, esencia de frutilla líquida 200 mg, agua purificada c.s.p. 100 ml.

Cada 20 gotas (1 ml) contiene: dipirona magnésica 400 mg, paracetamol 120 mg.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C.
PROTEGER DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Mismo texto para presentación por 10 ml y 20 ml.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT PRIM Gotas

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:10:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:10:44 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO
DIOXADOL
DIPIRONA - PARACETAMOL
Solución Oral - Gotas

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 30 ml.

Fórmula Cual-cuantitativa:

Composición: cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 40000 mg; paracetamol 12000 mg.
Excipientes: sucralosa 1,7 mg, propilenglicol 21,0 mg, acesulfame potásico 0,750 mg, ciclamato de sodio 1500 mg, esencia de frambuesa líquida 200 mg, esencia de frutilla líquida 200 mg, agua purificada c.s.p. 100 ml.

Cada 20 gotas (1 ml) contiene: dipirona magnésica 400 mg, paracetamol 120 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C.
PROTEGER DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: llevarán el mismo las presentaciones de 10 ml y 20 ml.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 ROT SEC Gotas

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:52 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DIOXADOL®

DIPIRONA / PARACETAMOL

Solución oral (gotas)

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 40000 mg; paracetamol 12000 mg.

Excipientes: sucralosa 1,7 mg, propilenglicol 21,0 mg, acesulfame potásico 0,750 mg, ciclamato de sodio 1500 mg, esencia de frambuesa líquida 200 mg, esencia de frutilla líquida 200 mg, agua purificada c.s.p. 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antipirético. N02BB02

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

La dipirona (metamizol) es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos análgescos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente. Los datos sugieren que la dipirona y su principal metabolito (4-metil-aminoantipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética:

Absorción: luego de la administración oral, se hidroliza rápidamente en el ácido gástrico a su principal metabolito, la 4-metilaminoantipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida y casi

de forma completa. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética.

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

Metabolismo o biotransformación: el principal metabolito, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación. Los principales metabolitos son 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-aminoantipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El estudio de los cuatro metabolitos principales muestra que los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación: en voluntarios sanos, después de la administración oral e i.v., se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación radiomarcado es de unas 10 horas. Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos. En voluntarios sanos ancianos la vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior, y el aclaramiento fue significativamente inferior que en sujetos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se deben evitar las dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia(s): todos los metabolitos de dipirona muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

Datos preclínicos sobre seguridad.

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad aguda por vía oral es baja con valores de DL50 en ratones y ratas entre 3.127 y 4.351 mg/kg. La tolerancia gástrica fue buena y sólo aparecieron erosiones en ratas que recibieron 1.000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también puede aparecer en pacientes

con sobredosis. En caso de administración intravenosa, la DL50 fue de 2.389 mg/kg en ambas especies.

Los efectos de la administración subcutánea o intravenosa de dipirona durante 4 semanas, a dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día se han estudiado en rata y perro sin que se observe evidencia morfológica de daño orgánico.

Los estudios de toxicidad crónica por vía oral se llevaron a cabo en rata y perro en un rango de dosis de 100-900 mg/kg/día sin daños morfológicos evidentes.

En un estudio de fertilidad por vía oral en ratas no se observaron influencias en la fertilidad de las generaciones F1 y F2.

Los resultados de los estudios de teratogenicidad no evidenciaron malformaciones.

No hay evidencia de genotoxicidad in vivo e in vitro. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

20 gotas (1 ml) contiene dipirona magnésica 400 mg; paracetamol 120 mg.

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

Lactantes a partir de los 3 meses y niños hasta 2 años: 3 a 10 gotas, tres veces por día.

Niños de 3 a 6 años: 10 a 15 gotas, tres veces por día.

Niños de 7 a 12 años: 15 a 20 gotas, tres veces por día.

Mayores de 12 años y adultos: 30 a 40 gotas, tres veces por día.

No exceder la dosis diaria máxima correspondiente.

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

Poblaciones especiales.

Las gotas no se deben utilizar en menores de 3 meses de edad.

Personas de edad avanzada, pacientes debilitados y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido: la dosis se debe reducir en esta población, ya que la eliminación de los metabolitos de la dipirona se puede retrasar.

Insuficiencia hepática y renal: dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados con dipirona en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen dipirona, otras pirazonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria).
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (por ej.: después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Pacientes en el tercer trimestre del embarazo.
- Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas al medicamento.
- Niños menores de tres meses o con peso inferior a los 5 kg.

ADVERTENCIAS

- Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia): el riesgo de agranulocitosis puede poner en riesgo la vida del paciente. Este riesgo no depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido dipirona con anterioridad sin haber experimentado esta reacción adversa.

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

Cuando aparezcan signos o síntomas clínicos de agranulocitosis o disminución de hematíes, leucocitos o plaquetas, se debe interrumpir inmediatamente la administración y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad. No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser informados de que deben interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico si durante el tratamiento aparecen signos y síntomas indicativos de discrasia sanguínea (por ej.: malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general).

Los pacientes que muestran reacciones inmunológicas como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazonas y pirazolidinas. Reacciones anafilácticas/anafilactoides y shock anafiláctico: estas reacciones pueden poner en riesgo la vida del paciente.

El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves es más elevado en pacientes con síndrome de asma producido por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales, urticaria crónica, intolerancia a colorantes (por ej.: tartracina) y/o conservantes (por ej.: benzoatos) e intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Por consiguiente, se requiere una precaución especial en pacientes con asma o atopía.

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

Reacciones de hipotensión severa: estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de

pacientes con hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (por ej.: en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo) y pacientes con fiebre elevada. Por ello, en estos pacientes, la indicación debe ser establecida con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (por ej.: estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión.

El uso de dipirona requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que se deba evitar por completo la disminución de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

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

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

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

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento y evaluar la función hepática.

No se debe reintroducir la dipirona en pacientes con antecedente de daño hepático relacionado al tratamiento con dicho fármaco.

PRECAUCIONES

- Riesgo en poblaciones específicas: en pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, la dipirona sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas. Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad, no deben volver a ser reexpuestos al mismo. Dados los riesgos asociados al tratamiento con dipirona, deberá valorarse cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del tratamiento en comparación con otras alternativas terapéuticas.
- Alcohol: pueden potenciarse los efectos tanto de este, como el del fármaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Metotrexato y otros antiepilépticos: la administración concomitante de dipirona con metotrexato u otros antiepilépticos puede aumentar la toxicidad sanguínea de los antineoplásicos particularmente en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, se debe evitar esta combinación.
- Clorpromazina: el uso concomitante puede provocar hipotermia grave.
- Ácido acetilsalicílico: solo ha aparecido un único caso de sensibilidad cruzada a aspirina. La dipirona produjo un cuadro de exacerbación de cianosis, disnea y paro respiratorio. También puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.
- Bupropion: la dipirona puede reducir los niveles sanguíneos de bupropion. Por consiguiente, se requiere precaución si se usan concomitantemente.
- Inducción farmacocinética de enzimas metabolizantes: la dipirona puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de dipirona con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede

disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

- Interacciones adicionales con pirazolonas: pueden interactuar con anticoagulantes orales, captopril, litio, metotrexato y triamterene. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por dipirona.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo: aunque la dipirona ha estado en el mercado durante casi un siglo, la evidencia de sus efectos en el embarazo y la lactancia materna es escasa. La revisión encontró pocos datos para sugerir problemas en el embarazo temprano, y dosis únicas en los primeros 6 meses podrían ser aceptables si no se pueden usar otros analgésicos. El uso durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del ductus arteriosus) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo. En caso de uso accidental durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

La dipirona atraviesa la barrera placentaria.

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

Fertilidad: no se han realizado ensayos clínicos con dipirona sobre el efecto en la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no existen estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. A las dosis recomendadas no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Sin embargo, por precaución, los pacientes deben saber que en el caso de administración de dosis más elevadas, estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir

vehículos o realizar otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (raras): leucopenia; (muy raras): agranulocitosis, trombocitopenia; (frecuencia no conocida): sepsis, anemia aplásica, pancitopenia. Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado dipirona con anterioridad sin complicaciones. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es leve o inexistente. La velocidad de sedimentación se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable. La hemoglobina, el recuento celular sanguíneo y el recuento plaquetario pueden ser anormales.

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

Se recomienda interrumpir inmediatamente el tratamiento con dipirona cuando los resultados de las pruebas de laboratorio estén alterados, cuando se produzca un deterioro en el estado general del paciente, cuando la fiebre no remite o reaparece o si aparece dolor en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (poco frecuentes): erupción medicamentosa, reacción cutánea; (raras): reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma (en pacientes con síndrome de asma por analgésicos), exantema maculopapuloso; (muy raras): necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; (frecuencia no conocida): shock anafiláctico, hipersensibilidad. Las reacciones más leves (por ej.: reacciones en piel y mucosas como prurito, quemazón, eritema, inflamación así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (por ej.:

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAJUNO
APODERADA

urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel.

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

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la administración pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración.

- Trastornos cardíacos (frecuencia no conocida): Síndrome de Kounis.
- Trastornos vasculares (frecuentes): hipotensión; (muy raras): shock.

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

Trastornos gastrointestinales (frecuencia no conocida): hemorragia gastrointestinal.

Trastornos renales y urinarios (muy raras): fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial; (frecuencia no conocida): cromaturia.

- Trastornos hepatobiliares (frecuencia desconocida): lesión hepática inducida por fármacos; incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: luego de una sobredosificación aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (por ej.: nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.

Luego de administrar dosis muy elevadas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento: no se conoce ningún antídoto específico para dipirona. Si se ha administrado dipirona recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a reducir la absorción (por ej.: carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-

metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock): cuando se produzcan los primeros síntomas (por ej.: reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente. Además de las medidas de urgencia habituales como poner el paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesario el uso de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

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

PRESENTACIÓN

Gotas: envase conteniendo 10, 20 y 30 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión:

Industria Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 33.436.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

PROYECTO DE PROSPECTO

DIOXADOL®

DIPIRONA

Comprimidos recubiertos

Jarabe

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: dipirona magnésica 500 mg.

Excipientes: crospovidona 28,0 mg; povidona 25 mg, dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, estearato de magnesio 6,0 mg; celulosa microcristalina c.s.p 700 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 13,5 mg; tartrazina 0,486 mg; Opadry II Clear (Y-19-19054) 1,5 mg.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Jarabe: cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 5000 mg.

Excipientes: ciclamato de sodio 165 mg, sacarina sódica 37 mg, azúcar 60000 mg, edetato disódico 37 mg, ácido cítrico 200 mg, benzoato de sodio 280 mg, sorbitol líquido 70% 500 mg, esencia de guinda líquida 300 mg, colorante caramelo 200 mg, hidroximetansulfonato de sodio 500 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,5, agua purificada c.s.p. 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antipirético. N02BB02

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

La dipirona (metamizol) es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente. Los datos sugieren que la dipirona y su principal metabolito (4-metil-aminoantipirina) pueden tener un modo de acción combinado central y periférico. A dosis supratrapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética:

Absorción: luego de la administración oral, se hidroliza rápidamente en el ácido gástrico a su principal metabolito, la 4-metilaminoantipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida y casi de forma completa. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética.

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

Metabolismo o biotransformación: el principal metabolito, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y por desmetilación seguido de una acetilación. Los principales metabolitos son 4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-aminoantipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El estudio de los cuatro metabolitos principales muestra que los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación: en voluntarios sanos, después de la administración oral e i.v., se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación radiomarcado es de unas 10 horas. Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos. En voluntarios sanos ancianos la vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior, y el aclaramiento fue significativamente inferior que en sujetos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se deben evitar las dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia(s): todos los metabolitos de dipirona muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

Datos preclínicos sobre seguridad.

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad aguda por vía oral es baja con valores de DL50 en ratones y ratas entre 3.127 y 4.351 mg/kg. La tolerancia gástrica fue buena y sólo aparecieron erosiones en ratas que recibieron 1.000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también puede aparecer en pacientes con sobredosis. En caso de administración intravenosa, la DL50 fue de 2.389 mg/kg en ambas especies.

Los efectos de la administración subcutánea o intravenosa de dipirona durante 4 semanas, a dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día se han estudiado en rata y perro sin que se observe evidencia morfológica de daño orgánico.

Los estudios de toxicidad crónica por vía oral se llevaron a cabo en rata y perro en un rango de dosis de 100-900 mg/kg/día sin daños morfológicos evidentes.

En un estudio de fertilidad por vía oral en ratas no se observaron influencias en la fertilidad de las generaciones F1 y F2.

Los resultados de los estudios de teratogenicidad no evidenciaron malformaciones.

No hay evidencia de genotoxicidad in vivo e in vitro. Asimismo, los estudios de carcinogenicidad, incluyendo carcinogenicidad transplacentaria, no mostraron potencial tumorigénico.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona.

Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

No exceder la dosis diaria máxima correspondiente.

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

Comprimidos:

Los adultos y adolescentes a partir de los 15 años de edad o mayores (>53 kg) pueden tomar hasta 1.000 mg de dipirona en una dosis única, que se puede administrar hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas, correspondiente a una dosis máxima diaria de 4.000 mg.

La siguiente tabla muestra las dosis únicas recomendadas y las dosis máximas diarias según el peso o la edad:

Peso corporal		Dosis única		Dosis máxima diaria	
kg	edad	comprimidos	mg	comprimidos	mg
>53	≥15 años	1-2	500-1.000	8	4.000

El efecto del medicamento suele aparecer entre los 30 y 60 minutos luego de la administración oral.

Jarabe:

Tabla con las dosis individuales y las dosis máximas diarias recomendadas por vía oral para cada grupo de edad, peso y forma farmacéutica.

Edad y/o peso	Jarabe
Adultos y adolescentes Desde los 15 años	Dosis individual: 10 a 20 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 20 ml
46 a 53 kg (aprox. 13 a 14 años)	Dosis individual: 8,75 a 17,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 17,5 ml
31 a 45 kg (aprox. 10 a 12 años)	Dosis individual: 7,5 a 15 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 15 ml
24 a 30 kg (aprox. 7 a 9 años)	Dosis individual: 5 a 10 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 10 ml
16 a 23 kg (aprox. 4 a 6 años)	Dosis individual: 3,75 a 7,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 7,5 ml
9 a 15 kg (aprox. 1 a 3 años)	Dosis individual: 2,5 a 5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 5 ml
5 a 8 kg (aprox. 3 a 11 meses)	Dosis individual: 1,25 a 2,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 2,5 ml

En pacientes de edad avanzada y pacientes con condiciones deficitarias de salud general, debe considerarse la posibilidad de deterioro de las funciones renal y hepática.

Se recomienda que los pacientes diabéticos ingieran comprimidos en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml equivalen a 3,6 g de glucosa.

Poblaciones especiales.

Población pediátrica: los comprimidos no se deben utilizar en niños menores de 15 años de edad. Existen disponibles otras formas farmacéuticas/dosis que se pueden administrar de manera adecuada a niños más pequeños.

El jarabe no se debe utilizar en menores de 3 meses de edad.

Personas de edad avanzada, pacientes debilitados y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido: la dosis se debe reducir en esta población, ya que la eliminación de los metabolitos de la dipirona se puede retrasar.

Insuficiencia hepática y renal: dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados con dipirona en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen dipirona, otras pirazonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria).
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (por ej.: después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Pacientes en el tercer trimestre del embarazo.

- Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas al medicamento.
- Niños menores de tres meses o con peso inferior a los 5 kg (para Dioxadol® jarabe).
- Niños menores de 15 años (para Dioxadol® comprimidos).

ADVERTENCIAS

- Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia): el riesgo de agranulocitosis puede poner en riesgo la vida del paciente. Este riesgo no depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido dipirona con anterioridad sin haber experimentado esta reacción adversa. Dado que la dipirona está indicada únicamente para el dolor agudo y episodios de fiebre, se recomienda que la duración del tratamiento no exceda de una semana. En caso de ser necesario prolongar el tratamiento durante más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria.

Cuando aparezcan signos o síntomas clínicos de agranulocitosis o disminución de hematíes, leucocitos o plaquetas, se debe interrumpir inmediatamente la administración y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad. No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser informados de que deben interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico si durante el tratamiento aparecen signos y síntomas indicativos de discrasia sanguínea (por ej.: malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general).

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

- Reacciones anafilácticas/anafilactoides y shock anafiláctico: estas reacciones pueden poner en riesgo la vida del paciente.

El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves es más elevado en pacientes con síndrome de asma producido por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo

urticaria-angioedema, asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales, urticaria crónica, intolerancia a colorantes (por ej.: tartracina) y/o conservantes (por ej.: benzoatos) e intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Por consiguiente, se requiere una precaución especial en pacientes con asma o atopía.

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

Reacciones de hipotensión severa: estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de pacientes con hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (por ej.: en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo) y pacientes con fiebre elevada. Por ello, en estos pacientes, la indicación debe ser establecida con especial atención y en caso de administración, ésta debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (por ej.: estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión.

El uso de dipirona requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que se deba evitar por completo la disminución de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

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

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

Hemorragia gastrointestinal: se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal. Muchos de estos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos (por ej.: AINES).

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

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento y evaluar la función hepática.

No se debe reintroducir la dipirona en pacientes con antecedente de daño hepático relacionado al tratamiento con dicho fármaco.

PRECAUCIONES

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

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

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

- Alcohol: pueden potenciarse los efectos tanto de este, como el del fármaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA REIMAN
APODERADA

- Clorpromazina: el uso concomitante puede provocar hipotermia grave.
- Ácido acetilsalicílico: solo ha aparecido un único caso de sensibilidad cruzada a aspirina. La dipirona produjo un cuadro de exacerbación de cianosis, disnea y paro respiratorio. También puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.
- Bupropion: la dipirona puede reducir los niveles sanguíneos de bupropion. Por consiguiente, se requiere precaución si se usan concomitantemente.
- Inducción farmacocinética de enzimas metabolizantes: la dipirona puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de dipirona con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.
- Interacciones adicionales con pirazonas: pueden interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, litio, metotrexato y triamterene. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por dipirona.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo: aunque la dipirona ha estado en el mercado durante casi un siglo, la evidencia de sus efectos en el embarazo y la lactancia materna es escasa. La revisión encontró pocos datos para sugerir problemas en el embarazo temprano, y dosis únicas en los primeros 6 meses podrían ser aceptables si no se pueden usar otros analgésicos. El uso durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del ductus arteriosus) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo. En caso de uso accidental durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

La dipirona atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia: los productos de degradación de dipirona se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Por lo tanto,

se debe evitar el uso durante la lactancia. En caso de una única administración de, se aconseja recoger y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

Fertilidad: no se han realizado ensayos clínicos con dipirona sobre el efecto en la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no existen estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. A las dosis recomendadas no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Sin embargo, por precaución, los pacientes deben saber que en el caso de administración de dosis más elevadas, estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos o realizar otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (raras): leucopenia; (muy raras): agranulocitosis, trombocitopenia; (frecuencia no conocida): sepsis, anemia aplásica, pancitopenia. Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado dipirona con anterioridad sin complicaciones. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que estén tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es leve o inexistente. La velocidad de sedimentación se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable. La hemoglobina, el recuento celular sanguíneo y el recuento plaquetario pueden ser anormales.

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARECOC MOLAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA REIZMAN
APODERADA

Se recomienda interrumpir inmediatamente el tratamiento con dipirona cuando los resultados de las pruebas de laboratorio estén alterados, cuando se produzca un deterioro en el estado general del paciente, cuando la fiebre no remite o reaparece o si aparece dolor en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (poco frecuentes): erupción medicamentosa, reacción cutánea; (raras): reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma (en pacientes con síndrome de asma por analgésicos), exantema maculopapuloso; (muy raras): necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; (frecuencia no conocida): shock anafiláctico, hipersensibilidad. Las reacciones más leves (por ej.: reacciones en piel y mucosas como prurito, quemazón, eritema, inflamación así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (por ej.: urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel.

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

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la administración pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración.

Trastornos cardíacos (frecuencia no conocida): Síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares (frecuentes): hipotensión; (muy raras): shock.

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

Trastornos gastrointestinales (frecuencia no conocida): hemorragia gastrointestinal.

Trastornos renales y urinarios (muy raras): fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial; (frecuencia no conocida): cromaturia.

Trastornos hepato biliares (frecuencia desconocida): lesión hepática inducida por fármacos; incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: luego de una sobredosificación aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (por ej.: nefritis intersticial) y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso shock y taquicardia.

Luego de administrar dosis muy elevadas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento: no se conoce ningún antídoto específico para dipirona. Si se ha administrado dipirona recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a reducir la absorción (por ej.: carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock): cuando se produzcan los primeros síntomas (por ej.: reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente. Además de las medidas de urgencia habituales como poner el paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesario el uso de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

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

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

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

PRESENTACIONES

Comprimidos: envase conteniendo 8, 10, 16, 32, 50, 96, 100 y 500 comprimidos recubiertos.

Siendo las dos últimas exclusivas para hospitales.

Jarabe: envases conteniendo 120 y 200 ml de jarabe.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE KRZYWO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión:

Industria Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.436.

Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APROBADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:03 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
DIOXADOL®**

DIPIRONA / PARACETAMOL

Solución oral (gotas)

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar DIOXADOL®
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomienda a otras personas".**

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 40000 mg; paracetamol 12000 mg.

Excipientes: sucralosa 1,7 mg, propilenglicol 21,0 mg, acesulfame potásico 0,750 mg, ciclamato de sodio 1500 mg, esencia de frambuesa líquida 200 mg, esencia de frutilla líquida 200 mg, agua purificada c.s.p. 100 ml.

1.- ¿QUÉ ES DIOXADOL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Dioxadol® es un medicamento que pertenece al grupo de los analgésicos y antipiréticos. Se utiliza para disminuir la fiebre que no responde a otras medidas terapéuticas, incluidos antipiréticos de primera elección; y para tratar el dolor agudo moderado o intenso post-operatorio o post-traumático, de tipo cólico o de origen tumoral.

2.- ANTES DE TOMAR DIOXADOL®

No tome Dioxadol®:

- Si tiene alergia a la dipirona, al paracetamol o a alguno de los excipientes.
- Si ha tenido previamente reacciones alérgicas o reacciones hematológicas (disminución de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas) con medicamentos que contienen dipirona u otros compuestos similares.
- Si ha tenido síntomas de asma, rinitis o urticaria (ronchas en la piel que pueden producir picazón) durante el tratamiento con otros analgésicos; por ej.: ácido acetilsalicílico, paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos.
- Si tiene un trastorno del metabolismo llamado "porfiria".
- Si tiene una enfermedad llamada "deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa".
- Si ha tenido alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades relacionadas con la formación de células sanguíneas.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KEIMAN
APODERADA

- Si está en los últimos tres meses de embarazo.
- Si el paciente es menor de 3 meses de edad.
- Si ha sufrido reacciones cutáneas graves (denominadas síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).

Tenga especial cuidado con Dioxadol® y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Si experimenta malestar general, infecciones, fiebre persistente, dolor de garganta, inflamación en boca, nariz o garganta, lesiones en la mucosa de la boca o de los genitales, hematomas, sangrado o palidez.
 - Si experimenta mareo, dificultad para respirar, rinitis, inflamación de la cara, disminución de la presión arterial, ronchas en la piel de aparición súbita.
 - Si ha tenido una reacción alérgica a la dipirona.
 - Si tiene asma bronquial (especialmente en presencia de inflamación de la mucosa nasal y pólipos nasales), urticaria crónica o bien si es intolerante a colorantes y/o conservantes (por ej.: la tartrazina, el benzoato y/o el alcohol).
 - Si tiene disminuida la presión arterial, hipovolemia (disminución del volumen circulante de sangre), deshidratación o circulación inestable.
 - Si le aparece alguna erupción en la piel que progresa hacia la formación de ampollas o lesiones en las mucosas.
 - Si tiene alteraciones en la función de los riñones y/o del hígado.
 - Si es un paciente de edad avanzada.
- Problemas hepáticos: se ha notificado inflamación del hígado en pacientes que toman dipirona. Los síntomas se pueden desarrollar en unos pocos días hasta unos meses después del inicio del tratamiento.

Deje de usar este medicamento y póngase en contacto con un médico si presenta síntomas de problemas hepáticos como malestar (náuseas o vómitos), fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color claro, coloración amarillenta de la piel o de los ojos, picazón, erupción o dolor en la zona del abdomen.

No debe tomar este medicamento si ya ha tenido problemas hepáticos por tomar algún medicamento que contenía dipirona.

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Dioxadol® o viceversa. En particular, si está utilizando alguno de los siguientes:

- Clorpromazina (utilizado para el tratamiento de las psicosis).

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA REIMAN
APODERADA

- Metotrexato u otros medicamentos para el tratamiento de tumores (antineoplásicos).
- Ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Bupropion (utilizado para el tratamiento de la depresión y/o para ayudar a dejar de fumar).
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH/SIDA).
- Metadona (opioide utilizado para el tratamiento del dolor).
- Valproato (utilizado para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar).
- Tacrolimus y ciclosporina (utilizados en pacientes trasplantados para prevenir el rechazo de órganos).
- Sertralina (utilizada para tratar la depresión).
- Antihipertensivos (utilizados para tratar la presión arterial elevada) y diuréticos (utilizados para aumentar la excreción urinaria).

Niños y adolescentes:

Este medicamento está indicado a partir de los 3 meses de edad. Ver ítem N° 3 "¿Cómo tomar Dioxadol®?".

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Es posible que su médico modifique la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Se debe tener en cuenta que la capacidad de concentración y de reacción pueden estar afectadas con dosis elevadas.

3.- ¿CÓMO TOMAR DIOXADOL®?

Siga exactamente las instrucciones indicadas por su médico.

No se recomienda su administración prolongada.

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona.

Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

20 gotas (1 ml) de Dioxadol® contiene dipirona magnésica 400 mg; paracetamol 120 mg. La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Lactantes a partir de los 3 meses y niños hasta 2 años: 3 a 10 gotas, tres veces por día.

Niños de 3 a 6 años: 10 a 15 gotas, tres veces por día.

Niños de 7 a 12 años: 15 a 20 gotas, tres veces por día.

Mayores de 12 años y adultos: 30 a 40 gotas, tres veces por día.

Toma de Dioxadol® con los alimentos y bebidas:

Dioxadol® puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tiempo que esté tomando este medicamento.

Si toma más Dioxadol® del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

La sobredosificación podría causar náuseas, vómitos, dolor del abdomen, deterioro de la función del riñón y en ocasiones más raras mareo, somnolencia, coma, convulsiones, disminución de la presión arterial o incluso shock y aumento del ritmo del corazón (taquicardia). También puede producirse una coloración rojiza en la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Si olvidó tomar Dioxadol®:

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar Dioxadol®:

No interrumpa el tratamiento hasta que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda, sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Dioxadol® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si apareciera algún efecto no dude en consultar inmediatamente a su médico.

Deje de usar este medicamento y póngase en contacto inmediatamente con un médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, deposiciones de color claro, coloración

amarillenta de la piel o de los ojos, picazón, erupción o dolor en la zona del abdomen. Estos síntomas pueden ser signos de daño hepático.

Las reacciones alérgicas más leves, por ej.: reacciones en la piel y mucosas como (picazón, quemazón, enrojecimiento, inflamación), así como dificultad para respirar y molestias gastrointestinales pueden progresar hasta formas más graves, por ej.: urticaria generalizada, inflamación de los pies, manos, labios y garganta (angioedema), broncoespasmo grave (estrechamiento de las paredes de los bronquios), alteraciones del ritmo del corazón y disminución de la presión arterial (algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial).

Otros efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): hipotensión (disminución de la presión arterial).
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): erupciones y reacciones en la piel.
- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): reacciones alérgicas (pueden presentarse inmediatamente o también, horas más tarde), erupciones y aparición de habones en la piel, disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia), asma.
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): reacciones cutáneas en las que aparecen vesículas o ampollas (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), alteraciones renales con retención de orina, incremento en la cantidad de proteínas excretadas por la orina, inflamación del riñón (nefritis intersticial), disminución severa de los glóbulos blancos (agranulocitosis), que puede llevar a infecciones graves, disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), en este caso pueden producirse lesiones inflamatorias en mucosas, dolor de garganta y fiebre, shock (disminución drástica de la presión arterial).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): sepsis (infección grave que implica una reacción inflamatoria de todo el organismo), anemia aplásica (fallo en la producción de las células de la médula ósea y de la sangre), pancitopenia (disminución del número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas simultáneamente), shock anafiláctico (reacción alérgica grave), Síndrome de Kounis (un tipo de trastorno cardíaco), hemorragias gastrointestinales, cromaturia (coloración anormal de la orina), inflamación del hígado, coloración amarillenta de la piel y de los ojos, aumento de las enzimas hepáticas.

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ABOYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KILMAN
APODERADA

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

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

O concurrir al hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE DIOXADOL®

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

6.- PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20 y 30 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Certificado N°: 33.436

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DIOXADOL®

DIPIRONA

Comprimidos recubiertos

Jarabe

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar DIOXADOL®

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN

Comprimidos recubiertos: cada comprimido recubierto contiene: dipirona magnésica 500 mg.

Excipientes: crospovidona 28,0 mg; povidona 25 mg, dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, estearato de magnesio 6,0 mg; celulosa microcristalina c.s.p 700 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 13,5 mg; tartrazina 0,486 mg; Opadry II Clear (Y-19-19054) 1,5 mg.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Jarabe: cada 100 ml contiene: dipirona magnésica 5000 mg.

Excipientes: ciclamato de sodio 165 mg, sacarina sódica 37 mg, azúcar 60000 mg, edetato disódico 37 mg, ácido cítrico 200 mg, benzoato de sodio 280 mg, sorbitol líquido 70% 500 mg, esencia de guinda líquida 300 mg, colorante caramelo 200 mg, hidroximetansulfonato de sodio 500 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,5, agua purificada c.s.p. 100 ml.

1.- ¿QUÉ ES DIOXADOL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Dioxadol® es un medicamento que pertenece al grupo de los analgésicos y antipiréticos. Se utiliza para disminuir la fiebre que no responde a otras medidas terapéuticas, incluidos antipiréticos de primera elección; y para tratar el dolor agudo moderado o intenso post-operatorio o post-traumático, de tipo cólico o de origen tumoral.

2.- ANTES DE TOMAR DIOXADOL®

No tome Dioxadol®:

- Si tiene alergia a la dipirona o a alguno de los excipientes.

QUÍMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S. A.

ROSANW LAURA KEIMAN
APODERADA

- Si ha tenido previamente reacciones alérgicas o reacciones hematológicas (disminución de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas) con medicamentos que contienen dipirona u otros compuestos similares.
- Si ha tenido síntomas de asma, rinitis o urticaria (ronchas en la piel que pueden producir picazón) durante el tratamiento con otros analgésicos; por ej.: ácido acetilsalicílico, paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos.
- Si tiene un trastorno del metabolismo llamado "porfiria".
- Si tiene una enfermedad llamada "deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa".
- Si ha tenido alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades relacionadas con la formación de células sanguíneas.
- Si está en los últimos tres meses de embarazo.
- Si es menor de 15 años de edad (para el Dioxadol® comprimidos).
- Si el paciente es menor de 3 meses de edad (para el Dioxadol® jarabe).
- Si ha sufrido reacciones cutáneas graves (denominadas síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).

Tenga especial cuidado con Dioxadol® y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Si experimenta malestar general, infecciones, fiebre persistente, dolor de garganta, inflamación en boca, nariz o garganta, lesiones en la mucosa de la boca o de los genitales, hematomas, sangrado o palidez.
 - Si experimenta mareo, dificultad para respirar, rinitis, inflamación de la cara, disminución de la presión arterial, ronchas en la piel de aparición súbita.
 - Si ha tenido una reacción alérgica a la dipirona.
 - Si tiene asma bronquial (especialmente en presencia de inflamación de la mucosa nasal y pólipos nasales), urticaria crónica o bien si es intolerante a colorantes y/o conservantes (por ej.: la tartrazina, el benzoato y/o el alcohol).
 - Si tiene disminuida la presión arterial, hipovolemia (disminución del volumen circulante de sangre), deshidratación o circulación inestable.
 - Si le aparece alguna erupción en la piel que progresa hacia la formación de ampollas o lesiones en las mucosas.
 - Si tiene alteraciones en la función de los riñones y/o del hígado.
 - Si es un paciente de edad avanzada.
- Problemas hepáticos: se ha notificado inflamación del hígado en pacientes que toman dipirona. Los síntomas se pueden desarrollar en unos pocos días hasta unos meses después del inicio del tratamiento.

Deje de usar este medicamento y póngase en contacto con un médico si presenta síntomas de problemas hepáticos como malestar (náuseas o vómitos), fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color claro, coloración amarillenta de la piel o de los ojos, picazón, erupción o dolor en la zona del abdomen.

No debe tomar este medicamento si ya ha tenido problemas hepáticos por tomar algún medicamento que contenía dipirona.

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Dioxadol® o viceversa. En particular, si está utilizando alguno de los siguientes:

- Clorpromazina (utilizado para el tratamiento de las psicosis).
- Metotrexato u otros medicamentos para el tratamiento de tumores (antineoplásicos).
- Ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Bupropion (utilizado para el tratamiento de la depresión y/o para ayudar a dejar de fumar).
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH/SIDA).
- Metadona (opioide utilizado para el tratamiento del dolor).
- Valproato (utilizado para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar).
- Tacrolimus y ciclosporina (utilizados en pacientes trasplantados para prevenir el rechazo de órganos).
- Sertralina (utilizada para tratar la depresión).
- Antihipertensivos (utilizados para tratar la presión arterial elevada) y diuréticos (utilizados para aumentar la excreción urinaria).

Niños y adolescentes:

Los comprimidos están indicados a partir de los 15 años de edad y el jarabe a partir de los 3 meses de edad. Ver ítem N° 3 "¿Cómo tomar Dioxadol®?".

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE APROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROBANA LAURA KEIMAN
APODERADA

Pacientes de edad avanzada:

Es posible que su médico modifique la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Se debe tener en cuenta que la capacidad de concentración y de reacción pueden estar afectadas con dosis elevadas.

3.- ¿CÓMO TOMAR DIOXADOL®?

Siga exactamente las instrucciones indicadas por su médico.

No se recomienda su administración prolongada.

No exceder la dosis diaria máxima correspondiente.

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor o la fiebre y la sensibilidad de cada persona.

Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor y la fiebre.

Comprimidos: los adultos y adolescentes a partir de los 15 años de edad (>53 kg) pueden tomar hasta 1.000 mg de dipirona en una dosis única, que se puede administrar hasta 4 veces al día, en intervalos de 6 a 8 horas.

La siguiente tabla muestra las dosis únicas recomendadas y las dosis máximas diarias según el peso o la edad:

Peso corporal		Dosis única		Dosis máxima diaria	
kg	edad	comprimidos	mg	comprimidos	mg
>53	≥15 años	1-2	500-1.000	8	4.000

Jarabe: tabla con las dosis individuales y las dosis máximas diarias recomendadas por vía oral para cada grupo de edad y peso.

Edad y/o peso	Jarabe
Adultos y adolescentes Desde los 15 años	Dosis individual: 10 a 20 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 20 ml
46 a 53 kg (aprox. 13 a 14 años)	Dosis individual: 8,75 a 17,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 17,5 ml
31 a 45 kg (aprox. 10 a 12 años)	Dosis individual: 7,5 a 15 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 15 ml
24 a 30 kg (aprox. 7 a 9 años)	Dosis individual: 5 a 10 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 10 ml
16 a 23 kg (aprox. 4 a 6 años)	Dosis individual: 3,75 a 7,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 7,5 ml
9 a 15 kg (aprox. 1 a 3 años)	Dosis individual: 2,5 a 5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 5 ml
5 a 8 kg (aprox. 3 a 11 meses)	Dosis individual: 1,25 a 2,5 ml
	Dosis diaria máx.: 4 x 2,5 ml

Toma de Dioxadol® con los alimentos y bebidas:

Dioxadol® puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tiempo que esté tomando este medicamento.

Si toma más Dioxadol® del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

La sobredosificación podría causar náuseas, vómitos, dolor del abdomen, deterioro de la función del riñón y en ocasiones más raras mareo, somnolencia, coma, convulsiones, disminución de la presión arterial o incluso shock y aumento del ritmo del corazón (taquicardia). También puede producirse una coloración rojiza en la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Si olvidó tomar Dioxadol®:

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar Dioxadol®:

No interrumpa el tratamiento hasta que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda, sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Dioxadol® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si apareciera algún efecto no dude en consultar inmediatamente a su médico.

Deje de usar este medicamento y póngase en contacto inmediatamente con un médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, deposiciones de color claro, coloración amarillenta de la piel o de los ojos, picazón, erupción o dolor en la zona del abdomen. Estos síntomas pueden ser signos de daño hepático.

Las reacciones alérgicas más leves, por ej.: reacciones en la piel y mucosas como (picazón, quemazón, enrojecimiento, inflamación), así como dificultad para respirar y molestias gastrointestinales pueden progresar hasta formas más graves, por ej.: urticaria generalizada, inflamación de los pies, manos, labios y garganta (angioedema), broncoespasmo grave (estrechamiento de las paredes de los bronquios), alteraciones del ritmo del corazón y disminución de la presión arterial (algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial).

Otros efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAJTA REISMAN
APODERADA

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): hipotensión (disminución de la presión arterial).
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): erupciones y reacciones en la piel.
- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): reacciones alérgicas (pueden presentarse inmediatamente o también, horas más tarde), erupciones y aparición de habones en la piel, disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia), asma.
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): reacciones cutáneas en las que aparecen vesículas o ampollas (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), alteraciones renales con retención de orina, incremento en la cantidad de proteínas excretadas por la orina, inflamación del riñón (nefritis intersticial), disminución severa de los glóbulos blancos (agranulocitosis), que puede llevar a infecciones graves, disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), en este caso pueden producirse lesiones inflamatorias en mucosas, dolor de garganta y fiebre, shock (disminución drástica de la presión arterial).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): sepsis (infección grave que implica una reacción inflamatoria de todo el organismo), anemia aplásica (fallo en la producción de las células de la médula ósea y de la sangre), pancitopenia (disminución del número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas simultáneamente), shock anafiláctico (reacción alérgica grave), Síndrome de Kounis (un tipo de trastorno cardíaco), hemorragias gastrointestinales, cromaturia (coloración anormal de la orina), inflamación del hígado, coloración amarillenta de la piel y de los ojos, aumento de las enzimas hepáticas.

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

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

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

O concurrir al hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE DIOXADOL®

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KILIAN
APODERADA

6.- PRESENTACIONES

Comprimidos: envase conteniendo 8, 10, 16, 32, 50, 96, 100 y 500 comprimidos recubiertos. Siendo las dos últimas exclusivas para hospitales.

Jarabe: envases conteniendo 120 y 200 ml de jarabe.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Certificado N°: 33.436

Fecha de última revisión: / ... /

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-99336017 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.29 15:09:25 -03:00