



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1260**

BUENOS AIRES, 03 FEB 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000889-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto NOVALGINA / DÍPIRONA, forma farmacéutica y concentración: JARABE, DÍPIRONA 5 mg/100 ml, autorizado por el Certificado N° 18.262.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 228 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1260

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 119 a 120, 135 a 136 y 152 a 153, prospectos de fojas 186 a 193, 200 a 207 y 214 a 221, e información para el paciente de fojas 195 a 198, 209 a 212 y 223 a 226, desglosando de fojas 119 a 120, 186 a 193 y 195 a 198, para la Especialidad Medicinal denominada NOVALGINA / DAPIRONA, forma farmacéutica y concentración: JARABE, DAPIRONA 5 mg/100 ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 18.262 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 1260

fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000889-14-2

DISPOSICIÓN N° 1260

nc

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



260



Proyecto de texto para ROTULO - Etiqueta

NOVALGINA®
DIPIRONA 50mg/ml
Jarabe - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido neto: 200 ml ^(a)

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml de jarabe contiene:

Dipirona 5 g

Excipientes c.s.

El contenido de carbohidratos de 5 ml de jarabe es equivalente a 3,6 g de glucosa.

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: sanofi-aventis Argentina S.A., Av. San Martín 4550, La Tablada, Buenos Aires, Argentina.

Lote

Vence:

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 18262

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.

(a) El mismo texto se aplica en los siguientes envases: Frascos con 50, 100; 120; 150 y 200 ml.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



1260



Proyecto de texto para ROTULO- Estuche

NOVALGINA®
DIPIRONA 50mg/ml
Jarabe - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido neto: 200 ml ^(a)

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml de jarabe contiene:

Dipirona 5 g

Excipientes. Ácido cítrico anhidro, azúcar, benzoato de sodio, bisulfito de sodio y formaldehído, eritrosina, esencia de frambuesa, sorbato de potasio, agua desmineralizada c.s.

El contenido de carbohidratos de 5 ml de jarabe es equivalente a 3,6 g de glucosa.

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

Se adjunta Información para el Paciente.

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: **sanofi-aventis Argentina S.A.**, Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote

Vence:

sanofi-aventis Argentina S.A.


Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

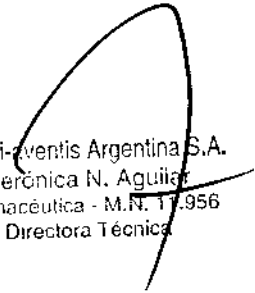
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 18262

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.

(a) El mismo texto se aplica en los siguientes envases: Frascos con 50, 100; 120; 150 y 200 ml.


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 17.956
Directora Técnica

Proyecto de texto para INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

NOVALGINA®
DIPIRONA 50 mg/ml
Jarabe – vía oral

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 mililitros de jarabe contiene 5 g de dipirona.

Excipientes. Ácido cítrico anhidro, Azúcar, Benzoato de sodio, Bisulfito de sodio y formaldehído, Eritrosina, Esencia de frambuesa, Sorbato de potasio, Agua desmineralizada, c.s.

El contenido de carbohidratos de 5 ml de jarabe es equivalente a 3,6 g de glucosa.

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA.

NO UTILIZAR SI LA TAPA NO ESTÁ INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antipirético,
Código ATC: N02BB02

INDICACIONES

Fiebre y dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Dipirona (también conocida como "metamizole") es un derivado no narcótico de la pirazolona. Tiene efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos.

El mecanismo de acción no ha sido investigado aún completamente. Algunos datos indican que la dipirona y su principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) podrían tener un mecanismo de acción combinado (central y periférico).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la dipirona y sus metabolitos aún está incompletamente investigada, pero la información que a continuación se detalla ya puede suministrarse.

Después de su administración oral, la dipirona se hidroliza completamente a su fracción activa, la 4-N-metilaminoantipirina (MAA). La biodisponibilidad absoluta de la MAA es de aproximadamente 90% y es algo más alta después de la administración oral en comparación con la intravenosa. La farmacocinética de la MAA no cambia en grado apreciable cuando se ingiere el medicamento junto con alimentos.

La MAA principalmente, pero en algún grado también la 4-aminoantipirina (AA) contribuyen al efecto clínico. Los valores del ABC ("Área bajo la curva") de la AA constituyen aproximadamente el 25% del ABC de la MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecen no tener efecto clínico. Se observa una farmacocinética no lineal para todos los metabolitos. Son necesarios más estudios antes de poder emitir una conclusión sobre el significado clínico de este hallazgo. En el caso de tratamientos cortos, la acumulación de metabolitos es de poca relevancia clínica.

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

Después de la administración intravenosa, la vida-media plasmática de la dipirona es de aproximadamente 14 minutos. Aproximadamente el 96% de una dosis intravenosa radiomarcada fue excretada en orina y aproximadamente el 6% en heces. El 85% de los metabolitos de una dosis oral única excretados en orina fueron identificados, siendo un (3 ± 1)% de MAA, un (6 ± 3)% de AA, un (26 ± 8)% de AAA y un (23 ± 4)% de FAA. Después de una única dosis oral de 1 g de dipirona, el clearance renal fue de (5 ± 2) ml/min para MAA, (38 ± 13) ml/min para AA, (61 ± 8) ml/min para AAA y (49 ± 5) ml/min para FAA. Las respectivas vidas-media plasmáticas fueron (2,7 ± 0,5) horas para MAA, (3,7 ± 1,3) horas para AA, (9,5 ± 1,5) horas para AAA y (11,2 ± 1,5) horas para FAA.

En los ancianos, la exposición (ABC) aumenta de 2 a 3 veces. En pacientes con cirrosis hepática que recibieron una dosis oral única, la vida-media de MAA y FAA aumentó 3 veces (10 horas) mientras que el incremento no fue tan marcado para AA y AAA.

Última revisión: CCDS V5_Novalgina jarabe_PI_sav006/sep14 - Aprobado por Disposición
N°.....

Página 1 de 10

sanofiaventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofiaventis Argentina S.A.
Verónica D. A. M. J. P.
Farmacéutica - M.N. 17790-
Sucre, 19/09/14

No han sido estudiados *in extenso* los pacientes con deterioro de la función renal. Los datos disponibles indican que la eliminación se reduce para algunos metabolitos (AAA y FAA).

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En principio, la dosificación y la ruta de administración dependen del efecto analgésico buscado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para lograr una analgesia satisfactoria.

La vía parenteral está reservada para aquellos estados dolorosos agudos graves en los cuales la administración oral no es posible.

Se recomienda la vía intravenosa o intramuscular cuando se requiere un rápido inicio del efecto analgésico o cuando no está indicada la administración oral.

Cuando se selecciona la vía de administración, se debe tener en cuenta que la administración parenteral está asociada con riesgo más alto de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Si se considerara la administración parenteral en infantes de entre 3 y 11 meses, tener en cuenta que la dipirona en este rango de edad se debe inyectar únicamente por vía intramuscular.

a) Para administración oral, las dosis individuales para adultos están entre 8 a 16 mg/kg de peso corporal, y para administración parenteral de 6 a 16 mg/kg de peso corporal.

Para el tratamiento de la fiebre en niños, habitualmente es suficiente la dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

b) Es esperable que los efectos analgésico y antipirético se presenten entre los 30 y 60 minutos posteriores a la administración para todas las formas farmacéuticas. Generalmente persisten durante aproximadamente 4 horas.

Si el efecto de esta dosis individual es, a pesar de todo, insuficiente o - más tarde - cuando el efecto analgésico haya cesado, la administración podría repetirse hasta la dosis máxima diaria detallada en la tabla incluida a continuación.

(ver tabla a continuación)

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

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

c) Dado que las reacciones hipotensivas que aparecen después de administración inyectable podrían ser dosis-dependientes, la indicación de dosis individuales parenterales de más de 1 g de dipirona debe ser analizada cuidadosamente. Ver también "Administración" (más adelante).

- d) Es conveniente evitar altas dosis de dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación está reducida. Sin embargo, no es necesario reducir la dosis para tratamientos de corta duración. No hay experiencia con pacientes con insuficiencia renal o hepática que hayan sido sometidos a tratamientos de larga duración.
- e) En pacientes mayores y pacientes con condiciones deficitarias de salud general, debe considerarse la posibilidad de deterioro de las funciones renal y hepática.
- f) Se recomienda que los pacientes diabéticos ingieran comprimidos o gotas en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml equivalen a 3,6 g de glucosa.

Se debe administrar dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los vasos que abastecen al cerebro. La inyección intravenosa debe ser administrada muy lentamente (no excediendo 1 ml/min) para asegurar que la inyección pueda ser interrumpida al primer indicio de reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección Reacciones Adversas) y para minimizar el riesgo de reacciones hipotensivas aisladas. Para mayor información, ver "Posología y Administración." Se recomienda evitar altas dosis de dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Novalgina® no debe usarse en pacientes con:

- alergia a dipirona o a otras pirazonas (por ej., fenazona, propifenazona) o a pirazolidinas (por ej., fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye, por ejemplo, agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias
- función deteriorada de la médula ósea (por ej., después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético
- Pacientes en los que se conoce el desarrollo de broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno.
- alergia a alguno de los excipientes
- porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria)
- deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemolisis)
- infantes menores de 3 meses de edad o de menos de 5 kg de peso corporal (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar dipirona en estos niños)
- No administrar en pacientes con hemodinámica inestable

ADVERTENCIAS

La **agranulocitosis** inducida por dipirona es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura aproximadamente una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas con riesgo de vida e incluso ser fatales. No son dosis dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Se debe advertir a todos los pacientes que deben suspender inmediatamente la medicación y consultar a su médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con la neutropenia ocurrieran: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, úlceras en la cavidad oral. En caso de neutropenia (<1500 neutrófilos/mm³), el tratamiento debe discontinuarse de inmediato, indicándose a la brevedad un recuento de células sanguíneas con monitoreo del mismo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia

En caso de pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y el hemograma completo debe ser monitoreado hasta que se normalice.

Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de discrasias sanguíneas (como malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras se encuentren bajo tratamiento con dipirona.

Shock anafiláctico: estas reacciones ocurren principalmente en pacientes sensibles. Por esto, se debe prescribir dipirona con precaución en pacientes asmáticos o atópicos (ver la sección de contraindicaciones).

La excreción de un metabolito inocuo (ácido rubazónico) puede causar una coloración roja en la orina, que desaparece al suspender el tratamiento.

Reacciones cutáneas severas

Han sido reportadas reacciones cutáneas que amenazan la vida síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de dipirona. Si los síntomas o signos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (tales como erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se desarrollan, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con dipirona y no debe volver a iniciarse en ningún momento.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca en busca de reacciones cutáneas, especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Riesgo de hipotensión.

PRECAUCIONES

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al elegir la vía de administración se debe tener en cuenta que la administración parenteral está asociada con riesgos más altos de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

- En particular, los siguientes pacientes presentan un riesgo especial de presentar reacciones anafilactoides severas posiblemente relacionadas a dipirona (ver sección de Contraindicaciones):
- pacientes con asma bronquial, especialmente aquellos con rinosinusitis poliposa concomitante
- pacientes con urticaria crónica
- pacientes con intolerancia al alcohol; es decir, pacientes que reaccionan aún a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y enrojecimiento pronunciado de la cara. La intolerancia al alcohol podría ser indicativa de síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado
- pacientes con intolerancia a colorantes (por ej., tartrazina) o a conservantes (por ej., benzoatos)

Antes de administrar Novalgina®, el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes que se encuentren en riesgo especial de sufrir reacciones anafilactoides, usar Novalgina® solo después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos contra los beneficios esperados. Si igualmente debiera administrarse Novalgina® en tales circunstancias, se requiere cuidadosa supervisión médica y disponibilidad de instalaciones para un inmediato tratamiento de emergencia.

Reacciones hipotensivas aisladas

La administración de dipirona podría causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también "Reacciones adversas"). Posiblemente estas reacciones sean dosis-dependientes y es más probable que ocurran después de la administración parenteral. Para evitar reacciones hipotensivas severas de este tipo:

- La administración endovenosa debe realizarse lentamente
- Estabilizar hemodinámicamente a los pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente
- Se debe tener cuidado en pacientes con fiebre elevada

En tales pacientes, la indicación de dipirona debe determinarse con cuidado especial y, si Novalgina® debiera administrarse en estas circunstancias, se requiere supervisión médica cercana. Podrían ser necesarias medidas preventivas (estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de reacción hipotensiva. En lo que respecta a pacientes con hipotensión o circulación inestable, ver "Contraindicaciones".

Se debe administrar dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los vasos que abastecen al cerebro. La inyección intravenosa debe ser administrada muy lentamente (no excediendo 1 ml/min) para asegurar que la inyección pueda ser interrumpida al primer indicio de reacción anafiláctica/anafilactoides (ver sección Reacciones Adversas) y para minimizar el riesgo de reacciones hipotensivas aisladas. Para mayor información, ver "Posología y Administración." Se recomienda evitar altas dosis de dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilización de maquinarias.

Este medicamento puede afectar las reacciones, las capacidades para conducir automóviles, utilizar maquinarias y para realizar tareas peligrosas.

INTERACCIONES

Última revisión: C.O.D.S V5_Novalgina jarabe_PI_sav006/sep14 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Precauciones de uso: Dipirona podría causar reducción del nivel sérico de ciclosporina. Por lo tanto, la concentración de ciclosporina debe controlarse cuando se administra concomitantemente con dipirona.

El agregado de dipirona al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, esta combinación debe ser evitada.

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

Riesgo de asociar con anticoagulantes

Dipirona puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman aspirina de baja dosis para cardioprotección

Dipirona puede causar una reducción en las concentraciones sanguíneas de bupropion. Por lo tanto, se recomienda precaución a la dipirona y el bupropión cuando se administran simultáneamente

Embarazo. Dipirona cruza la placenta. No hay ninguna evidencia de que la droga sea peligrosa para el feto ya que la dipirona no mostró efectos teratogénicos en ratas y conejos y se observó fetotoxicidad solo a niveles de dosificación altos que eran maternalmente tóxicos. Hay, sin embargo, datos clínicos insuficientes sobre el uso de Novalgina® durante el embarazo.

Por tanto, se recomienda no usar Novalgina® durante los primeros tres meses de embarazo, y en los siguientes tres meses puede ser usada solo después de una cuidadosa evaluación médica de los potenciales beneficios y riesgos.

Pero, sin embargo, Novalgina® no debe ser usada durante los últimos tres meses de embarazo. Se debe a que, aunque la dipirona es solo un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no se pueden excluir la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso ni las complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria (tanto materna como neonatal).

Lactancia. Los metabolitos de la dipirona se excretan en la leche materna. No se podrá amamantar durante y hasta 48 horas después de la administración de Novalgina®.

Conducción de vehículos o desempeño de tareas riesgosas:

Para el rango de dosis recomendado, no se conocen efectos adversos sobre la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, al menos para las dosis más altas, se debe tener en cuenta que la capacidad de concentración y reacción podría estar deteriorada y así constituir un riesgo en situaciones donde es de importancia especial (por ej., operar vehículos o maquinarias), particularmente cuando se ha consumido alcohol.

Mutagenicidad. Están descriptos tanto resultados positivos como negativos en la literatura. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* no indicaron potencial mutagénico.

Carcinogénesis. Estudios a lo largo de la vida en ratas y ratones NMR no mostraron efectos carcinogénicos.

Teratogenicidad. Estudios en ratas y conejos no indicaron potencial teratogénico.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales. Es conveniente no utilizar dosis altas. Se observó un aumento de la vida media de algunos metabolitos en pacientes con cirrosis hepática. No hay estudios *in extenso* en pacientes con deterioro renal. Ver "Farmacocinética" y "Posología/Dosificación-Forma de Administración".

REACCIONES ADVERSAS

A. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal. Pueden ocurrir aún después de que Novalgina® haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

A.1. Aplicables solo a comprimidos

Estas reacciones a la droga pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona u horas después. Sin embargo, lo habitual es que ellas ocurran dentro de la primera hora posterior a la ingesta.

A.2. Aplicables solo a solución inyectable

Estas reacciones pueden desarrollarse durante la inyección de dipirona u horas después. Sin embargo, lo habitual es que ellas ocurran dentro de la primera hora posterior a la administración.

A.3. Aplicables a todas las formulaciones

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y – con menor frecuencia – problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y shock circulatorio.

En pacientes con síndrome de asma a analgésicos, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Más allá de las manifestaciones cutáneas o de las mucosas debidas a las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas más arriba, ocasionalmente pueden presentarse erupciones localizadas producidas por drogas. Raramente puede aparecer rash, así como – en casos aislados – Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Reacciones hipotensivas aisladas

C.1. Aplicables solo a comprimidos

Ocasionalmente pueden ocurrir, después de la administración, reacciones hipotensivas transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica/anafilactoides); en casos raros, la reacción toma la forma de una caída crítica de presión sanguínea.

C.2. Aplicables solo a solución inyectable

Ocasionalmente pueden ocurrir, durante o después de la administración, reacciones hipotensivas transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica/anafilactoides); en casos raros, la reacción toma la forma de una caída crítica de presión sanguínea. Realizar la inyección intravenosa en forma rápida puede aumentar el riesgo de reacción hipotensiva.

D. TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia. Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que Novalgina® haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con antibióticos, los signos típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos. La tasa de sedimentación de los eritrocitos se incrementa significativamente, mientras que habitualmente, el agrandamiento de los nódulos linfáticos no se produce o es escaso.

Entre los signos típicos de trombocitopenia se incluyen el aumento de la tendencia a hemorragias y a la aparición de petequias en la piel y en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Muy raramente, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, puede ocurrir empeoramiento agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

F. TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN



1260



Pueden aparecer reacciones locales y dolor en el sitio de inyección. Entre estas reacciones se puede incluir, algunas veces, flebitis.

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

Trastornos cardíacos y síndrome de Kounis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia). Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico para la dipirona. Si la ingestión ha sido reciente, tratar de limitar una mayor absorción sistémica del ingrediente activo con medidas primarias de detoxificación (por ej., lavado gástrico) o con medidas destinadas a reducir la absorción (por ej., carbón activado). El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede ser eliminado por hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración plasmática.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLCOGÍA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO)

PRESENTACIONES

Jarabe: Frascos con 100 ml y 200 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: sanofi-aventis Argentina S.A., Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 18.262

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico- Farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Representante e Importador en Uruguay:

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corportate El Plata F. García Cortinas 2357 – Piso 7 – Montevideo – Uruguay

Control Médico recomendado.

Reg. M.S.P. N° 23211-Ley N° 15.443

Presentaciones: Envases con 50 y con 100 ml

Última revisión: CCDS V5_Novalgina jarabe_PI_sav006/sep14 - Aprobado por Disposición
N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica Lic. N° 11.956
Directora Técnica

Página 7 de 10



260



Dir. Tec.: Dra. Q.F. Graciela Chaín

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 – TEL: 1722

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**

Avda. Costanera y Calle 3, Parque Ind. Barrail. Asunción – Paraguay

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Reg. MSP y BS N° 04508-04-EF

Venta bajo receta

Presentaciones: envases con 50 y con 100 ml

Dir. Tec.: Q.F. Jefferson L. Garbin. Reg. Prof. N° 4.372

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA – EMERGENCIAS MÉDICAS, GRAL. SANTOS Y TEODORO MONGELÓS, TEL 204 800

Última Revisión: CCDS V5_Novalgina-Jarabe_sav006/sep14 – Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 17.956
Directora Técnica



1260

**PROSPECTO PARA INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****NOVALGINA®**
Dipirona 50 mg/ml
Jarabe - vía oral**INDUSTRIA ARGENTINA**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Novalgina® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es NOVALGINA®
2. Para qué se utiliza
3. Antes de usar NOVALGINA®
4. Cómo debo tomar o usar NOVALGINA®
5. Posibles efectos adversos
6. Cómo debo conservar y mantener NOVALGINA®
7. Información adicional

1. ¿Qué es NOVALGINA® ?

Es un Analgésico. Antipirético..

2. ¿Para qué se utiliza Novalgina®?

Se utiliza para la fiebre y el dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos.

3. ¿Antes de usar NOVALGINA®?

No use NOVALGINA® si:

- usted es alérgico (hipersensible) a dipirona o a otras pirazolonas (por ej., fenazona, propifenazona) o a pirazolidinas (por ej., fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye, por ejemplo, agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias
- posee función deteriorada de la médula ósea (por ej., después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético
- son pacientes en los que se conoce el desarrollo de broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno.
- es alérgico a alguno de los excipientes
- posee porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria)
- posee deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemolisis)
- No usar si son infantes menores de 3 meses de edad o de menos de 5 kg de peso corporal (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar dipirona en estos niños)
- Este medicamento contiene eritrosina

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir NOVALGINA®?

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

Si se administra dipirona, también denominada metamizol, conjuntamente con ciclosporina, puede reducir los niveles en sangre de ciclosporina y por lo tanto éstos se deben medir con regularidad.

Informe a su médico si está recibiendo metotrexato dado que debe evitarse esta combinación por presentar toxicidad en la sangre, sobre todo en edad avanzada.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Anutar
Farmacéutica - M.P. 11.936

Última revisión: CCDS V5_Novalgina jarabe_sav006/sep14 - Aprobado por Disposición ANMAT N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Consejera A. M. Cantón
Apoderada

Novalgina® puede reducir el efecto del ácido acetil salicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente, por lo que se debe tener precaución.

Embarazo y lactancia:

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda no administrar el medicamento durante el primer y último trimestre del embarazo. En el segundo trimestre sólo se utilizará una vez el médico haya valorado el balance beneficio/riesgo.

Los metabolitos de metamizol son excretados en la leche materna, por lo que se debe evitar la lactancia durante las 48 horas después de su administración.

Conducción y uso de máquinas:

Aunque no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción, a las dosis más altas, dentro de las recomendadas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

4. ¿Cómo debo utilizar NOVALGINA®?

Utilice siempre NOVALGINA® como su médico le ha indicado.

Las dosis individuales para adultos están entre 8 a 16 mg/kg de peso corporal, y para administración parenteral de 6 a 16 mg/kg de peso corporal.

Para el tratamiento de la fiebre en niños, habitualmente es suficiente la dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

Debe consultar a su médico si no está seguro.

Consulte a su médico si tiene dudas.

Si olvidó tomar NOVALGINA®:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tomó más que la dosis prescrita

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia). Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA, LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO.

5. Posibles efectos adversos

A. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal. Pueden ocurrir aún después de que Novalgina® haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Estas reacciones a la droga pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona u horas después. Sin embargo, lo habitual es que ellas ocurran dentro de la primera hora posterior a la ingesta.

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con manifestaciones cutáneas o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), dificultad para respirar (Disnea) y – con menor frecuencia – problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, alteraciones del ritmo cardíaco, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y

shock circulatorio.

En pacientes con síndrome de asma a analgésicos, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Más allá de las manifestaciones cutáneas o de las mucosas debidas a las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas más arriba, ocasionalmente pueden presentarse erupciones localizadas producidas por drogas. Raramente puede aparecer rash, así como – en casos aislados – reacciones cutáneas ampollosas muy graves (Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell) (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Episodios de disminución de la presión arterial

Ocasionalmente pueden ocurrir, después de la administración, disminución de la presión arterial transitoria aisladas; en casos raros, la reacción toma la forma de una calda crítica de presión sanguínea.

D. TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO

Anemia aplásica, disminución grave del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) y disminución de las células sanguíneas (pancitopenia), incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia. Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que Novalgina® haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, si Ud está tomando antibióticos concomitantemente los signos típicos de disminución de glóbulos blancos (agranulocitosis) pueden ser mínimos. El análisis clínico de eritrosedimentación se eleva significativamente

Entre los signos típicos de trombocitopenia se incluyen el aumento de la tendencia a hemorragias y a la aparición de petequias en la piel y en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Muy raramente, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, puede ocurrir alteración del funcionamiento de los riñones con disminución o supresión de la cantidad de orina, aumento de la eliminación de proteínas en la orina y/o inflamación del riñón (nefritis intersticial aguda)

F. TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN.

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

Trastornos cardíacos y síndrome de Kounis (una condición que se presenta con alteraciones cardíacas y reacciones alérgicas con peligro de vida).

6. ¿Cómo debo conservar y mantener NOVALGINA®?

Conservar a temperatura ambiente

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

Recomendaciones:

No utilizar si la tapa no está intacta

7. Información adicional

Composición de NOVALGINA®

Cada 100 mililitros de jarabe contiene 5 g de dipirona.

Excipientes: ácido cítrico anhidro; azúcar; benzoato de sodio; bisulfito de sodio y formaldehído; eritrosina; esencia de frambuesa; sorbato de potasio; agua desmineralizada, c.s.

El contenido de carbohidratos de 5 ml de jarabe es equivalente a 3,6 g de glucosa.

Última revisión: CCDS V5_Novalgina jarabe_sav006/sep14 Aprobado por Disposición ANMAT N°



1260



Este medicamento contiene eritrosina.

Envase con 100 ml y 200 ml

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Elaborado en: **sanofi-aventis Argentina S.A.**, Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

VENTA BAJO RECETA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 18262

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la fecha 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

Representante e Importador en Uruguay:

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corportate El Plata F. García Cortinas 2357 – Piso 7 – Montevideo – Uruguay

Control Médico recomendado.

Reg. M.S.P. N° 23211-Ley N° 15.443

Presentaciones: Envases con 50 y con 100 ml

Dir. Tec.: Dra. Q.F. Graciela Chain

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 – TEL: 1722

Representante exclusivo en Paraguay: sanofi-aventis Paraguay S.A.

Avda. Costanera y Calle 3, Parque Ind. Barrail. Asunción – Paraguay

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Reg. MSP y BS N° 04508-04-EF

Venta bajo receta

Presentaciones: envases con 50 y con 100 ml

Dir. Tec.: Q.F. Jefferson L. Garbin. Reg. Prof. N° 4.372

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA – EMERGENCIAS MÉDICAS, GRAL. SANTOS Y TEODORO MONGELÓS, TEL 204 800

Última Revisión: CCDS V5 Novalgina-jarabe_sav006/Sep14 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Última revisión: CCDS V5 Novalgina jarabe_sav006/sep14 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

sanofi-aventis Argentina S.A.

Concepción A. M. Cantón

Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.

Verónica N. Aguilar

Reg. M.S.P. N° 11.936

Dirección Técnica

Página 4 de 5