



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

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

DISPOSICIÓN N° 1778
BUENOS AIRES, 11 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005086-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DIOXADOL / DIPIRONA MAGNÉSICA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 500mg; Jarabe 5g / 100ml autorizado por el Certificado N° 33.436.

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

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN N° 1778

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de próspectos de fojas 144 a 151, 152 a 159 y 160 a 167 para la Especialidad Medicinal denominada DIOXADOL / DIPIRONA MAGNÉSICA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 500mg; Jarabe 5g / 100ml propiedad de la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



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

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

DISPOSICIÓN N° 1778

la copia autenticada de la presente **Disposición**. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-005086-10-2

DISPOSICION N° 1778

99

1778 7

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

TRIPPLICADO

A.B.M.A.T.
FOLIO
110
MESA DE FIRMAS

PROYECTO DE PROSPECTO
DIOXADOL®
DIPIRONA

Comprimidos recubiertos
Jarabe
Industria Argentina
Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

DIPIRONA MAGNÉSICA..... 500 mg

Excipientes: crospovidona 28,0 mg; povidona 25,0 mg, dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, estearato de magnesio 6,0 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 700,0 mg; opadry II white (YS-30-18056) 13,5 mg; tartrazina 486 mcg; opadry II clear (Y-19-19054) 1,5 mg.
Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Cada 100 ml de jarabe contiene:

DIPIRONA MAGNÉSICA..... 5 g

Excipientes: ciclamato de sodio 165 mg; sacarina sódica 37 mg; metilparabeno 130 mg; azúcar 50 g; edetato disódico 37 mg; ácido cítrico 200 mg; benzoato de sodio 75 mg; sorbitol líquido 70% 5 g; esencia de guinda líquida 300 mg; propilparabeno 20 mg; colorante eritrosina 3 mg; bisulfito de sodio 75 mg; hidróxido de sodio c.s.p. ph 5,5; agua purificada c.s.p. 100 ml.
Este medicamento contiene eritrosina colorante.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Analgésico. Antipirético. N02BB02

INDICACIONES:

Fiebre y dolor severo rebelde que no ha respondido a otra medicación.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

Código ATC: N.02.BB.02

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

TRIPPLICADO



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 dipirona y su principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) podrían tener un mecanismo de acción combinado (central y periférico).

Farmacocinética:

La farmacocinética de dipirona y sus metabolitos aún no están completamente investigados.

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

La MAA principalmente, pero en algún grado también la 4-aminoantipirina (AA) contribuyen al efecto clínico. Los valores del AUC ("Área bajo la curva") de la AA constituyen aproximadamente el 25% de AUC de la MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecen no tener efecto clínico. Se observa 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 administración intravenosa, la vida-media plasmática de 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 (AUC) 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.

No han sido estudiados en 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 / DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

a) Vía oral, las dosis individuales para adultos están entre 8 a 16 mg/kg de peso corporal.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
German
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Leonardo
DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

TRIPPLICADO

F.A.M.A.I.
FOLIO
162
C.A. DE ENTIDAD

b) Es esperable que los efectos analgésico y antipirético se presenten entre los 30 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, la administración podría repetirse hasta la dosis máxima diaria detallada en la tabla incluida a continuación. (Ver tabla al pie de esta página).

c) 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.

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	Comprimidos (cantidad)	Jarabe
Adultos y adolescentes Desde los 15 años	Dosis individual: 1 a 2 Dosis diaria máx.: 4 x 2	Dosis individual: 10 a 20 ml Dosis diaria máx.: 4 x 20 ml
46 a 53 kg (aprox. 13 a 14 años)	NO	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)	NO	Dosis individual: 7,5 a 15 ml Dosis diaria máx.: 4 x 15 ml
24 a 30 kg (aprox. 7 a 9 años)	NO	Dosis individual: 5 a 10 ml Dosis diaria máx.: 4 x 10 ml
16 a 23 kg (aprox. 4 a 6 años)	NO	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)	NO	Dosis individual: 2,5 a 5 ml Dosis diaria máx.: 4 x 5 ml
5 a 8 kg (aprox. 3 a 11 meses)	NO	Dosis individual: 1,25 a 2,5 ml Dosis diaria máx.: 4 x 2,5 ml

d) 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 en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml equivalen a 3,6 g de glucosa.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
Dir. de Técnica



Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

TRIPPLICADO



Administración:

Se recomienda que los comprimidos sean ingeridos sin masticar y con suficiente cantidad de agua (aproximadamente ½ a 1 vaso).

CONTRAINDICACIONES:

DIOXADOL® 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).

Respecto del embarazo, ver "Embarazo".

Respecto del amamantamiento, ver "Lactancia".

ADVERTENCIAS:

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

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

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Química
GERMÁN FERNÁNDEZ QTERO
Director Técnico



QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
PR. LEONARDO RIZZO
APOYO

PRECAUCIONES:

a) *Reacciones anafilácticas / anafilactoides*

Se debe tener en cuenta que la administración por vía oral está asociada con menor riesgo 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).

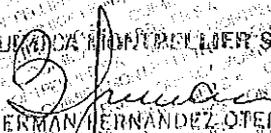
Antes de administrar DIOXADOL® el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes que se encuentren en riesgo especial de sufrir reacciones anafilactoides, usar DIOXADOL® sólo después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos contra los beneficios esperados. Si igualmente debiera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

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

Por tanto, se recomienda no usar DIOXADOL® durante los primeros 6 meses de embarazo, y en los siguientes tres meses puede ser usada sólo después de una cuidadosa evaluación médica de los potenciales beneficios y riesgos.

Esto se debe a que, aunque dipirona es sólo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no se puede excluir la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso y complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria (tanto materna como neonatal).

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

DIOXADOL® MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Junipera Montpellier S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

TRIPPLICADO

A.N.M.A.T.
FOLIO
165
MES DE ENTREGA

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 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 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. Reacciones anafilácticas/anafilactoides

En raros casos, dipirona puede causar reacciones anafilácticas/anafilactoides. Estas reacciones, en casos muy raros, pueden ser graves y conllevar riesgo de vida. Pueden ocurrir aún después de que DIOXADOL® haya sido usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

A.1. aplicables sólo a comprimidos

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

A.2. 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 intolerancia a analgésicos con síndrome asmático, estas reacciones aparecen típicamente como ataques de asma.

B. Otras reacciones cutáneas y de las mucosas

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 Steven-Johnson o Síndrome de Lyell.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
German Hernandez Otero
GERMAN HERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUÍMICA Montpellier S.A.
Leonardo Rizzo
LEONARDO RIZZO
APROBADO

C- Hipotensivas aisladas

C.1. Aplicables sólo 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/anafilactoide); en casos raros, la reacción toma la forma de una caída crítica de presión sanguínea.

D. Hematológicas

Raramente puede desarrollarse leucopenia; en casos muy raros, agranulocitosis o trombopenia. Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que DIOXADOL® haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones. La agranulocitosis puede conllevar riesgo de vida, pudiendo ser fatal.

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 membranas mucosas.

E. Otras reacciones

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. 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.

Interacciones:

- CICLOSPORINA: La administración simultánea de dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.
- CLORPROMAZINA: Se ha descrito la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con dipirona.
- ANTICOAGULANTES ORALES: La dipirona puede potenciar la acción de los cumarínicos.
- ALCOHOL: Junto con dipirona, potencian mutuamente sus efectos.

SOBREDOSIFICACION

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

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
German Fernández Otero
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Leonardo Rizzo
LEONARDO RIZZO
FARMACIA

TRIPPLICADO



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 dipirona. Si la ingestión ha sido reciente, tratar de limitar mayor absorción (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 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: envases con 16, 32, 96, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo estas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Jarabe: envases con 120 y 200 ml de jarabe.

CONDICIONES DE CONSERVACION 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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Limers 673. (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico:

German Fernández Otero, Farmacéutico

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 33.436

Fecha de última revisión: .../.../...

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
German Fernández Otero
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Química Montpellier S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APOFARM