



"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° 6359

BUENOS AIRES, 20 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023947-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SUPRAGESIC / DEXTROPROPOXIFENO - IBUPROFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - IBUPROFENO 400 mg; INYECTABLE, IBUPROFENO LISINATO 400 mg - CLORHIDRATO DE DEXTROPROPOXIFENO 50 mg; y de nueva presentación de venta y nuevos proyectos de rótulos para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - IBUPROFENO 400 mg, autorizado por el Certificado N° 34.704.

5)

4/10



DISPOSICIÓN N° 6359

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

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

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

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

Que a fojas 196 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.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 156 a 187, desglosando de fojas 156 a 166, para la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC / DEXTROPROPOXIFENO – IBUPROFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg – IBUPROFENO 400 mg; INYECTABLE, IBUPROFENO



DISPOSICIÓN N° 6359

"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.*

LISINATO 400 mg – CLORHIDRATO DE DEXTROPROPOXIFENO 50 mg; y rótulos de fojas 190 a 194, desglosando fojas 190 y 193, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg – IBUPROFENO 400 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal SUPRAGESIC / DEXTROPROPOXIFENO – IBUPROFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg – IBUPROFENO 400 mg, la nueva presentación de venta de 10, 20, 40, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las cuatro últimas presentaciones de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO para la especialidad medicinal antes mencionada además de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.704 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



DISPOSICIÓN N° 6359

"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.

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

Expediente N° 1-0047-0000-023947-10-8

DISPOSICIÓN N° 6359

nc

9

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

6359



PROYECTO DE PROSPECTO

SUPRAGESIC®
DEXTROPROPOXIFENO - IBUPROFENO
 Comprimidos recubiertos - Inyectable

Venta bajo receta archivada (Estup. III)

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

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

FORMULAS

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Dextropropoxifeno napsilato	98 mg
Ibuprofeno	400 mg
Aerosil 200, ácido esteárico, carboximetilcelulosa de baja viscosidad, avicel PH 101, celacefato, dietilftalato, dióxido de titanio y talco	c.s.

Inyectable

Cada frasco-ampolla contiene:

Ibuprofeno lisinato	400 mg
Manitol	c.s.
Cada ampolla contiene:	
Clorhidrato de dextropropoxifeno	50 mg
Bisulfito de sodio y agua destilada para inyectables c.s.p.	5 ml

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

Mat. Nº 9333 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO Nº 19.145



ACCION TERAPEUTICA

Analgésico, antiinflamatorio y antitérmico.

INDICACIONES

Vía oral

Analgesia en dolor postoperatorio

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

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

Analgesia en dolor por cáncer

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

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

Vía parenteral

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

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

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroide (AINE), con efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Si bien su mecanismo de acción no es completamente conocido, sus efectos se atribuyen a la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

El dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo estructuralmente relacionado con la metadona. Su potencia es aproximadamente igual a la de la codeína.

Farmacocinética

Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de ibuprofeno se alcanzan en 1 a 2 horas; las concentraciones plasmáticas máximas de dextropropoxifeno se observan entre las 2 y 2,5 horas. Las dosis equimolares de napsilato y de clorhidrato de dextropropoxifeno producen concentraciones plasmáticas similares. La biodisponibilidad oral de 98 mg de napsilato de dextropropoxifeno es esencialmente equivalente a la de 65 mg del clorhidrato.

El ibuprofeno se une en un 90 a 99% a las proteínas plasmáticas, pero ocupa sólo una fracción de los sitios de unión a las concentraciones habituales. Alrededor de un 80% del dextropropoxifeno y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas. El dextropropoxifeno es rápidamente distribuido y se concentra en el hígado, los pulmones y el cerebro.

El dextropropoxifeno es N-desmetilado a nordextropropoxifeno en el hígado, sufriendo un significativo efecto de primer paso hepático luego de la administración oral. Dosis repetidas de dextropropoxifeno cada 6 horas llevan a un aumento paulatino de las concentraciones plasmáticas, que

LABORATORIOS BETA S.A.

ELIANA DELIA GIL

SECRETARIA

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A. - Libro 8 - Folio 25

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON

APODERADO N° 19.145



alcanzan su meseta luego de la novena dosis a las 48 horas. Las concentraciones plasmáticas efectivas varían ampliamente y no son consideradas para el tratamiento de síndromes dolorosos.

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

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

La dosis de 900 mg en voluntarios sanos jóvenes proporciona una concentración de norpropoxifeno similar a la encontrada en ancianos que reciben 300 mg. Se ha descrito que la farmacocinética de dextropropoxifeno y norpropoxifeno cambian en sujetos ancianos luego de dosis únicas o múltiples. El AUC de dextropropoxifeno en el estado estacionario (100 mg de dextropropoxifeno napsilato, 3 veces por día durante 7 días) aumenta aproximadamente 1,6 veces en sujetos ancianos (731 versus 1.155 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$), mientras que la $C_{\text{máx}}$ de dextropropoxifeno en el estado estacionario aumenta 2 veces (116 versus 239 $\mu\text{g/l}$) y 1,6 veces la de norpropoxifeno (673 versus 1.100 $\mu\text{g/l}$), respectivamente.

El dextropropoxifeno se elimina principalmente por orina.

La vida media plasmática del ibuprofeno es de alrededor de 2 horas. Su excreción es rápida y completa. Más del 90% de una dosis oral se excreta en la orina como metabolitos o sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto carboxilado y otro hidroxilado.

Ni el ibuprofeno ni el dextropropoxifeno se eliminan por hemodiálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

ADULTOS: la dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. La dosis máxima para dextropropoxifeno napsilato es de 600 mg/día. La dosis diaria total máxima de dextropropoxifeno clorhidrato es de 390 mg/día. Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP3A4.

Como posología media de orientación en adultos se aconseja administrar: Inyectable: 1 a 3 ampollas por día, por vía intravenosa lenta. Comprimidos: 1 comprimido recubierto 2 a 3 veces por día. Dosis mínima: 1 comprimido recubierto por día. Dosis máxima: 4 comprimidos recubiertos por día.

Administración parenteral

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

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

LABORATORIOS BETA S.A.

[Signature]
 ELISA DELIA GIL
 FARMACÉUTICA
 DEPARTAMENTO TÉCNICA

Mat. N° 8833 - Libro 8 - Folio 28

LABORATORIOS BETA S.A.

[Signature]
 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145



Por disolución en solución parenteral: se puede utilizar esta forma de administración siempre que no se supere una concentración de 3 frascos-ampolla en 500 ml de dextrosa al 5% o en solución isotónica de cloruro de sodio.

Al incorporar SUPRAGESIC® a la solución parenteral, puede producirse una opalescencia, que desaparece por simple homogeneización.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. No se debe administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad (asma, rinitis, urticaria o reacciones anafilactoides) a la aspirina o a cualquier otro AINE.

El ibuprofeno está contraindicado en el tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

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

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

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

Pacientes con sospecha de íleo paralítico.

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

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El ibuprofeno inyectado por vía intramuscular, al igual que otros AINEs, puede producir necrosis de la zona. Se ha descrito un síndrome, denominado de Nicolau, cuando al colocar una inyección intramuscular se produce una lesión lívida, necrótica, con diversos tipos de medicamentos, probablemente ligada a la inyección en arteriolas del sitio de inyección.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha recibido una cantidad de notificaciones de pacientes con lesiones necróticas en muslo y brazo luego de la inyección de ibuprofeno.

La administración endovenosa de ibuprofeno debe realizarse en forma diluida, muy lentamente o por venoclisis. Se han notificado al Sistema Nacional de Farmacovigilancia dos casos de pacientes a los que se les inyectó ibuprofeno endovenoso en antebrazo y presentaron casi inmediatamente dolor distal y vasculitis necrotizante que requirieron amputación del miembro superior. No se descarta que se pueda atribuir a una inyección intraarterial, aunque es difícil este tipo de confusión entre arteria y vena para su aplicación.

Al igual que otros AINEs, el ibuprofeno puede provocar efectos adversos gastrointestinales, incluyendo ulceración y hemorragia. Sin embargo, la incidencia de tales eventos es menor con ibuprofeno que con aspirina o con indometacina.

Los ensayos clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos han puesto en evidencia un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser mortales. Todos los AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o

LABORATORIOS BETA S.A.

[Handwritten signature]
LEONOR DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 3003 - Libro 2 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
[Handwritten signature]
RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.145

[Handwritten marks]

factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden tener un riesgo mayor. Para minimizar el posible riesgo de eventos adversos cardiovasculares serios en pacientes tratados con AINEs, se debe usar la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible. Tanto el paciente como el médico deben estar alerta para el desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares serios y los pasos a seguir si ocurren.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios asociado con el uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE sí aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales serios.

Dos grandes ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días luego de cirugía de bypass coronario encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ver CONTRAINDICACIONES).

Debe administrarse con precaución a pacientes con patologías que predispongan a la retención hídrica o empeoren con ella, como hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, ya que el ibuprofeno, al igual que otros AINEs, puede provocar retención de líquidos y edema.

La administración a largo plazo de AINEs ha dado como resultado necrosis papilar renal y otros tipos de daño renal. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales juegan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, del flujo sanguíneo renal, que puede precipitar una descompensación renal evidente. Los pacientes con el mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos con insuficiencia renal previa, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, pacientes tratados con diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y los ancianos. La interrupción de la terapia con AINEs por lo general es seguida de recuperación al estado previo. En pacientes con deshidratación considerable, se aconseja rehidratarlos previamente al inicio del tratamiento con SUPRAGESIC[®], debido al riesgo de deterioro de la función renal por el ibuprofeno.

Como con otros AINEs, la administración de ibuprofeno puede provocar elevaciones leves de las transaminasas hepáticas. Con el tratamiento continuado, estas elevaciones pueden aumentar, permanecer sin cambios o ser transitorias. Menos del 1% de los pacientes tratados con ibuprofeno presenta elevaciones significativas (más de 3 veces el límite normal superior). Como con otros AINEs, se han informado casos de reacciones hepáticas severas con ibuprofeno. Si bien estas reacciones son raras, si las anomalías del hepatograma persisten o empeoran, o si se desarrollan signos y síntomas compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (p. ej.: eosinofilia, rash, etc.) el tratamiento debe ser suspendido.

El ibuprofeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangría, si bien estos efectos son menores y de duración más corta que con la aspirina. Debido a que estos efectos pueden verse exagerados en pacientes con trastornos hemostáticos o anticoagulados, SUPRAGESIC[®] debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Se han informado raramente casos de meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que se presente este cuadro en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIPLOMADA EN QUÍMICA

Mat. N° 5959 - Libro 8 - Folio 34

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, pueden causar eventos adversos cutáneos serios y potencialmente fatales, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica. Estos pueden ocurrir sin manifestaciones previas de alarma. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de estos eventos, y el uso de la droga debe ser interrumpido ante la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se han informado visión borrosa y/o disminuida, escotomas, y/o cambios en la visión de los colores asociados con la administración de ibuprofeno. Si un paciente desarrolla tales alteraciones se debe interrumpir la medicación y realizar un examen oftalmológico.

El dextropropoxifeno puede inducir farmacodependencia. Como en el caso de otros analgésicos opiáceos, su administración por vía inyectable puede provocar hipotensión arterial transitoria.

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

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

Debe realizarse un ECG previo y durante el tratamiento.

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

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

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

Se debe tener precaución al prescribir SUPRAGESIC® a pacientes que toman antidepresivos, tranquilizantes, sedantes, relajantes musculares u otros depresores del SNC.

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

El dextropropoxifeno puede disminuir las habilidades mentales y/o físicas necesarias para la realización de tareas potencialmente peligrosas, incluyendo manejar automóviles u operar maquinarias. Se debe alertar a los pacientes ambulatorios al respecto.

Interacciones medicamentosas

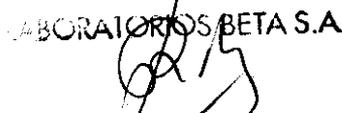
La acción depresora del SNC del dextropropoxifeno es aditiva con la de otros depresores, incluyendo al alcohol.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 6369 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

6359



Tal como ocurre con otros medicamentos, el dextropropoxifeno puede disminuir el metabolismo de otras drogas. Tales interacciones han ocurrido en pacientes que tomaban antidepresivos y anticonvulsivantes.

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

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

Carbamazepina: inhibe el metabolismo de la carbamazepina, con aumento de los niveles plasmáticos de ésta y posible aparición de fenómenos tóxicos, incluso coma.

Anticoagulantes orales: por inhibición de la biotransformación, aumenta la acción de estas sustancias, con riesgo de alteraciones hemorrágicas, particularmente gastrointestinales.

Corticosteroides: pueden aumentar el riesgo de hemorragia digestiva.

Antibióticos quinolónicos: estudios en animales sugieren que los AINEs podrían aumentar el riesgo de convulsiones inducidas por quinolonas.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de ciertos antihipertensivos y de los diuréticos. Los diuréticos pueden aumentar la nefrotoxicidad del ibuprofeno. Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

El ibuprofeno puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y reducir la depuración de litio y de metotrexato.

Se debe evitar el uso conjunto con otros AINEs.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No hay ninguna evidencia de que el ibuprofeno o el dextropropoxifeno sean carcinogénicos o mutagénicos, ni de que provoquen alteraciones de la fertilidad.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda SUPRAGESIC® durante el embarazo. El uso de ibuprofeno, como el de otros AINEs, durante el último trimestre del embarazo puede producir muerte fetal por cierre del conducto arterioso. Por otra parte, se han comunicado casos de síndrome de abstinencia en el neonato luego del uso de dextropropoxifeno durante las últimas semanas del embarazo.

Lactancia

No se recomienda su uso. Se han detectado bajos niveles tanto de dextropropoxifeno como de ibuprofeno en la leche materna. Se considera improbable que la ingestión, estimada en 0,0008% de la dosis materna de ibuprofeno, produzca efectos adversos en el lactante. No se ha informado ningún efecto adverso en lactantes amamantados por madres en tratamiento con dextropropoxifeno. Sin embargo, teniendo en cuenta los beneficios para la madre y los riesgos potenciales para el lactante, se aconseja suspender la lactancia o discontinuar la droga.

Trabajo de parto y alumbramiento

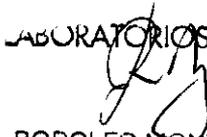
Como otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir las contracciones uterinas y retardar el trabajo de parto.

LABORATORIOS BETA S.A.


LIDIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

Mat. Nº 9339 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

6359



Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SUPRAGESIC® en pacientes pediátricos. No se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

Empleo en ancianos

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

Uso en insuficiencia hepática y renal

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

Por otra parte, estos pacientes presentan un mayor riesgo de deterioro de la función renal y edema inducidos por ibuprofeno. Los metabolitos del ibuprofeno se eliminan principalmente por vía renal. Se desconoce la magnitud de la acumulación de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

En general es bien tolerado. El ibuprofeno, como otros AINEs, puede provocar ulceración gastrointestinal y hemorragia digestiva. Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican que, entre los AINEs clásicos más utilizados, el ibuprofeno presenta el menor riesgo de toxicidad gastrointestinal.

Los eventos adversos más frecuentes asociados con dextropropoxifeno son: somnolencia, mareos, náuseas y vómitos. Algunas de estas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente se recuesta. Pueden presentarse elevaciones de las enzimas hepáticas. Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Otras reacciones adversas incluyen: rash cutáneo, constipación, dolor abdominal, edema, anemia, cefalea, astenia, euforia, disforia, alucinaciones y trastornos visuales (visión borrosa, alteración de la visión de los colores), que pueden desaparecer con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Excepcionalmente, puede presentarse: hepatitis colestásica, angioedema, púrpura, dermatosis bullosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme), Síndrome de Steven Johnson, broncospasmo, lesión renal (necrosis papilar), meningitis aséptica, reacciones alérgicas y anafilaxia. Con la sobredosis crónica de dextropropoxifeno ha ocurrido miopatía dolorosa subaguda. Por administración intramuscular pueden ocurrir abscesos, necrosis muscular y Síndrome de Nicolau (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARM. BÉTICA
DIRECTORA MÉDICA

Mat. N° 9999 - L. 8303 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.145

SOBREDOSIFICACION

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

Manifestaciones atribuibles al dextropropoxifeno

Las manifestaciones son las de la sobredosis con opiáceos. El paciente por lo general se presenta somnoliento, pero puede estar estuporoso o en coma y con convulsiones de acuerdo a la cantidad ingerida. Es característica la depresión respiratoria, que da como resultado cianosis e hipoxia. Las pupilas, que inicialmente son puntiformes, pueden dilatarse a medida que aumenta la hipoxia. Puede aparecer apnea o respiración de Cheyne-Stokes. La presión arterial y la frecuencia cardíaca son normales al principio, pero la presión arterial cae y se deteriora el gasto cardíaco, lo que da como resultado edema agudo de pulmón y colapso circulatorio, a no ser que se corrija la depresión respiratoria y se consiga una ventilación adecuada rápidamente. Puede ocurrir acidosis mixta debida a la hipercapnia y al ácido láctico formado durante la glucólisis anaerobia consecuenta a la hipoxia. Pueden presentarse arritmias cardíacas y retardo de la conducción. Se han reportado cardiotoxicidad, prolongación del QRS y efectos depresores cardíacos con sobredosis de dextropropoxifeno. No hay evidencia clara de estos eventos adversos a dosis terapéuticas.

Manifestaciones atribuibles al ibuprofeno

Incluyen: irritación gastrointestinal con erosión y hemorragia o perforación, daño renal, daño hepático, daño cardíaco, anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y meningitis. Otras manifestaciones pueden ser: cefalea, mareos, acúfenos, confusión, visión borrosa, trastornos mentales, rash cutáneo, estomatitis, edema, disminución de la sensibilidad retiniana, depósitos corneanos e hiperkalemia.

Tratamiento

En primer lugar, se debe asegurar una vía aérea permeable y restablecer una ventilación adecuada. Se puede requerir asistencia respiratoria mecánica con presión positiva al final de espiración.

El antagonista opiáceo naloxona reduce marcadamente la depresión respiratoria; se deben administrar 0,4 a 2 mg rápidamente, preferentemente por vía intravenosa. Si no se obtiene el grado deseado de antagonismo, reflejado en la mejoría de la función ventilatoria, se debe repetir la naloxona, con intervalos de 2 a 3 minutos. La duración de la acción del antagonista puede ser breve. Si no se observa respuesta con la administración de un total de 10 mg de naloxona, se debe replantear el diagnóstico de intoxicación con dextropropoxifeno. La naloxona también se puede administrar mediante infusión intravenosa continua.

El lavado gástrico puede ser útil para remover la droga no absorbida en caso de intoxicación por vía oral. Si ha transcurrido más de una hora desde la ingestión, probablemente la recuperación de droga mediante este procedimiento sea mínima. La administración de carbón activado es útil ya que es capaz de adsorber cantidades significativas tanto de ibuprofeno como de dextropropoxifeno.

El ibuprofeno es un ácido y se excreta en la orina; por lo tanto, puede ser útil administrar álcalis y forzar la diuresis.

La hemodiálisis no es útil para eliminar ninguna de las dos drogas componentes de SUPRAGESIC®.

LABORATORIOS BETA S.A.

LIDIANA D. LA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
Mat. N° 6533 - Libro B - Folio 26

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

6359



Tratamiento pediátrico

La dosis habitual inicial de naloxona en pacientes pediátricos es de 0,01 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa. Si esta dosis no da como resultado el grado deseado de mejoría clínica, se puede administrar una dosis mayor, de 0,1 mg/kg. Si no se dispone de una vía intravenosa, la naloxona se puede administrar por vía IM o subcutánea en dosis divididas. Si es necesario, la naloxona se puede diluir con agua destilada para inyectables.

Se deben controlar los gases en sangre arterial y los electrolitos, de manera de poder corregir rápidamente la acidosis y los disturbios electrolíticos. La acidosis, la hipoxia y la depresión general del SNC predisponen al desarrollo de arritmias cardíacas. Pueden ocurrir fibrilación ventricular y paro cardíaco. El monitoreo electrocardiográfico es esencial. Además puede requerirse la administración cuidadosa de un anticonvulsivante para controlar las convulsiones.

Se debe intentar determinar si se han ingerido otras drogas, como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes u otros depresores del SNC.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

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

Hospital Nacional "Profesor A. Posadas"

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos: envases con 10, 20 y 40 comprimidos recubiertos.

Inyectable: envases con 3, 6 y 12 frascos-ampolla; y 3, 6 y 12 ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

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

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

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

Los comprimidos son elaborados en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS BETA S.A.

Liliana D. Gil
LILIANA D. GIL
FARMACÉUTICA
C.A.B.A.

MED. 01/05/93 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
Rodolfo Montmasson
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

Handwritten marks

6359



Certificado N° 34.704.

Fecha de la última revisión: .

Handwritten mark

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature

LABORATORIOS BETA S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
Mat. N° 9999 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature

RODOLFO MONTMASON
APODERADO N° 19.145

Handwritten signature

PROYECTO DE ROTULO

6359



SUPRAGESIC®
DEXTROPROPOXIFENO - IBUPROFENO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada (Estup III)

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dextropropoxifeno napsilato ----- 98 mg

Ibuprofeno ----- 400 mg

Aerosil 200, ácido esteárico, carboximetilcelulosa de baja
viscosidad, avicel PH 101, celacefato, dietilftalato, dióxido
de titanio y talco -----c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

LABORATORIOS BETA S.A.

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

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

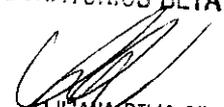
Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 34.704.

NOTA: El mismo proyecto de rótulo para envases con 20 y 40 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

PROYECTO DE ROTULO

6359



SUPRAGESIC®
DEXTROPROPOXIFENO - IBUPROFENO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada (Estup III)

Industria Argentina

Contenido: 100 comprimidos recubiertos.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dextropropoxifeno napsilato ----- 98 mg
Ibuprofeno ----- 400 mg
Aerosil 200, ácido esteárico, carbónimetilcelulosa de baja
viscosidad, avicel PH 101, celacefato, dietilftalato, dióxido
de titanio y talco -----c.s.

USO HOSPITALARIO

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

LABORATORIOS BETA S.A.

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

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 34.704.

NOTA: El mismo proyecto de rótulo para envases con 200, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 8809 - Libro 8 - Folio 38

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145