



"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° 6 6 7 4

BUENOS AIRES, 29 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014634-11-2 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 prospectos para el producto PIPORTIL L4 / PIPOTIAZINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 34.747.

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 42 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.

MB

0



"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° 6674

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 26, 28 a 33, 35 a 40, desglosando de fojas 21 a 26, para la Especialidad Medicinal denominada PIPORTIL L4 / PIPOTIAZINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.747 cuando el mismo se presente acompañado de la copia 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 la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-014634-11-2

DISPOSICIÓN N°

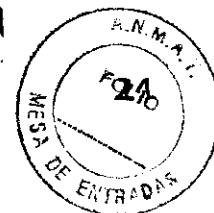
WB

6674


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



6674



PROYECTO DE PROSPECTO

PIPORTIL® L4
PIPOTIAZINA PALMITATO
Solución Inyectable 25mg/ml I.M.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSI Lista IV)

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada mililitro de solución inyectable (oleosa) contiene:

Pipotiazina palmitato: 25 mg

Excipiente: aceite de sésamo libre de peróxido, c.s.p. 1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Neuroléptico de acción prolongada.

Código ATC: N05AC04

INDICACIONES

Tratamiento prolongado de los estados psicóticos crónicos (esquizofrenias, delirios crónicos no esquizofrénicos: delirios paranoides, psicosis alucinatorias crónicas).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**FARMACODINAMIA**

Antipsicótico neuroléptico (fenotiazina de estructura piperidínica).

Los antipsicóticos neurolépticos poseen propiedades antidopaminérgicas que son responsables:

- del efecto antipsicótico buscado en los tratamientos médicos,
- de los efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, disquinesias, hiperprolactinemia).

En el caso de la pipotiazina, esta actividad antidopaminérgica es medianamente importante: la actividad antipsicótica es notoria y los efectos extrapiramidales son pronunciados.

La pipotiazina también tiene propiedades antihistamínicas (produce una sedación no despreciable, eventualmente buscada en la práctica clínica), adrenolíticas y anticolinérgicas pronunciadas.

FARMACOCINÉTICA

La pipotiazina se libera por hidrólisis del éster palmítico a partir del sitio de aplicación de la inyección.

La diferencia esencial entre la pipotiazina y su éster palmítico reside en su cinética de acción que permite pasar de una administración oral diaria a inyecciones cada 4 semanas.

Absorción. Una vez aplicada la primera inyección I.M. de Piportil® L4, las concentraciones plasmáticas son nulas o muy bajas durante los primeros 3 días. Luego aumentan hasta alcanzar un nivel máximo entre el 5to. y el 11vo. día y finalmente disminuyen lentamente hasta el día 28.

Cuando las inyecciones se aplican con una frecuencia de aproximadamente cada 4 semanas el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas se alcanza a partir de la 2ª inyección.

Metabolismo. La pipotiazina se metaboliza por vía hepática.**Eliminación.** La pipotiazina se excreta en la orina, y mayormente en las heces, por excreción biliar.**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso exclusivo para adultos.

En cada caso se deberá buscar la administración de la dosis efectiva mínima.

El tratamiento se iniciará en condiciones de internación, a dosis bajas. El tratamiento ambulatorio continuará únicamente bajo estricta vigilancia médica.

La dosis de administración varía de 25 a 200 mg como dosis máxima; la dosis media es de 75 mg. Se administra cada 2 a 4 semanas.

Se administrarán dosis más bajas a los pacientes de edad avanzada.

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

Última revisión: GLU V5_PIPORTIL_sav005/Ago11 – Aprobado por Disposición N°

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

Página 1 de 6



SANOFI

6674



Su administración es por inyección intramuscular (I.M) profunda (no debe administrarse por vía intravenosa).

Como para todas las soluciones inyectables de excipientes oleosos, se recomienda la utilización de jeringas de vidrio.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a pipotiazina o al excipiente.
- Riesgo de glaucoma por cierre de ángulo.
- Riesgo de retención urinaria vinculado a trastornos uretroprostáticos.
- Antecedentes de agranulocitosis.
- Antiparkinsonianos dopaminérgicos: véase: "Interacciones".

ADVERTENCIAS

- En caso de fiebre, angina o cualquier otra infección, el paciente debe informar inmediatamente al médico a fin de efectuar un control inmediato por medio de un hemograma. En caso de presentarse una modificación relevante de este último (hiperleucocitosis, granulocitopenia) el tratamiento con pipotiazina deberá interrumpirse.
- **Síndrome neuroléptico maligno.** En caso de hipertermia injustificada es imperativo suspender el tratamiento, pues este signo puede ser uno de los elementos del síndrome maligno descrito con los neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de la conciencia, rigidez muscular). Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir - por consiguiente - signos precoces de alerta. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, ciertos factores de riesgo (como la deshidratación o lesiones orgánicas cerebrales) parecen predisponer a él.
- **Prolongación del intervalo QT.** Los neurolépticos de la clase de la fenotiazinas pueden potenciar la prolongación del intervalo QT, lo cual aumenta el riesgo de aparición de arritmias ventriculares serias del tipo de *torsades de pointes* potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación del intervalo QT se ve incrementado en particular, en presencia de bradicardia, hipocalemia, o un QT prolongado congénito o adquirido (asociación a un medicamento que aumenta el intervalo QT). Siempre que la situación clínica lo permita, realizar evaluaciones médicas y de laboratorio para descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con el neuroléptico, y luego tanto como se lo juzgue necesario durante la terapia, considerando:
 - bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
 - hipocalemia,
 - prolongación congénita del intervalo QT,
 - tratamiento en curso con un medicamento susceptible de provocar bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipocalemia, disminución de la velocidad de la conducción intracardiaca, alargamiento del intervalo QT.

Excepto en situaciones de urgencia, se recomienda efectuar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes que deban ser tratados con un neuroléptico.

- Excepto por situaciones excepcionales, este medicamento no deberá ser utilizado en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- La aparición de ileo paralítico, que puede iniciarse con distensión y dolores abdominales, requiere atención urgente.
- **Accidente Cerebrovascular (ACV):** en ensayos clínicos randomizados vs. Placebo, llevados a cabo en pacientes de edad avanzada portadores de demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas, se observó un aumento del triple en el riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo responsable de tal incremento no es conocido. Un incremento del riesgo con otros antipsicóticos y/o en otras poblaciones no puede ser excluido. En consecuencia, Piportil® L4 debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ACV.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Última edición: A. OLIVERA - Piportil®_sav005/Ago11 - Aprobado por Disposición N° ...

Apoderada

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

Página 2 de 6

MB

- En dosis más elevadas, considerar la posibilidad de aparición de:
 - Disquinesias precoces (torticolis espasmódicos, crisis oculogíricas, trismus, etc.).
 - Disquinesias tardías, en tratamientos prolongados. Los antiparkinsonianos anticolinérgicos no tienen acción o pueden provocar agravamiento.
 - Síndrome extrapiramidal:
 - o aquinético con o sin hipertonia y que cede parcialmente a los antiparkinsonianos anticolinérgicos,
 - o hiperquineto-hipertonia, excitación motora
 - o acatisia.
- Pacientes de edad avanzada con demencia: los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con los antipsicóticos convencionales pueden aumentar la mortalidad. La medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales se puede atribuir a las drogas antipsicóticas frente a alguna característica de los pacientes, no está clara.
- Se han comunicado casos de tromboembolismo venoso, a veces fatales, con los fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, PIPORTIL® L4 debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (véase: "Reacciones Adversas").

PRECAUCIONES

El seguimiento del tratamiento con pipotiazina debe acentuarse:

1. en pacientes epilépticos, debido a la posibilidad de disminución del umbral epileptógeno (ante la aparición de crisis convulsivas deberá interrumpirse el tratamiento);
2. en sujetos de edad avanzada que presenten:
 - mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales,
 - estreñimiento crónico (riesgo de íleo paralítico),
 - eventual hipertrofia prostática;
3. en pacientes que padezcan ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidínicos, de taquicardia e hipotensores de esta clase de productos;
4. en caso de insuficiencia hepática y/o renal severa, debido al riesgo de acumulación.

Se deberá evitar la ingestión de bebidas alcohólicas y se recomienda no utilizar durante el tratamiento medicamentos que contengan alcohol.

Conducción de vehículos y utilización de máquinas: riesgos de somnolencia.

Se ha reportado hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con Piportil® L4. Los pacientes que comienzan con Piportil® L4, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, deberían tener un adecuado monitoreo de la glucemia durante el tratamiento (véase: "Reacciones Adversas").

Interacciones

Asociación contraindicada

Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de pacientes no parkinsonianos: antagonismo recíproco entre el agonista dopaminérgico y los neurolepticos. En caso de síndrome extrapiramidal inducido por los neurolepticos, no administrar un agonista dopaminérgico sino un anticolinérgico.

Asociaciones desaconsejadas

- Alcohol: aumenta el efecto sedante de los neurolepticos (la alteración de la vigilia puede convertir en peligroso el hecho de manejar vehículos o utilizar máquinas). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- *Levodopa*: antagonismo recíproco entre la levodopa y los neurolépticos. En caso de pacientes parkinsonianos, utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco entre el agonista dopaminérgico y los neurolépticos. Los agonistas dopaminérgicos pueden provocar agravamiento de los trastornos psicóticos. En caso de necesitar un tratamiento con neurolépticos entre los pacientes parkinsonianos tratados con agonistas dopaminérgicos, estos últimos deben retirarse progresivamente (ya que la suspensión brusca de los dopaminérgicos expone al riesgo del síndrome maligno de los neurolépticos).

Asociaciones a tener en cuenta

- Antihipertensores: efecto antihipertensor y riesgo de hipotensión ortostática aumentada (efecto aditivo). Con respecto a guanetidina: ver más abajo.
- Atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos imipramínicos, antihistamínicos H1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adición de los efectos no deseados atropínicos como la retención urinaria, constipación y sequedad de la boca.
- Otros depresores del sistema nervioso central: incremento de la depresión central. Entre ellos: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos no benzodiacepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxine), antidepresivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedativos, antihipertensivos centrales, baclofeno, pizotifeno y talidomida. La alteración de la vigilancia puede volver peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de máquinas.
- Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol): efecto vasodilatador con riesgo de hipotensión, principalmente ortostática (efecto aditivo).
- Guanetidina: se produce inhibición del efecto antihipertensivo de esta droga (inhibición de la entrada de guanetidina en la fibra simpática, su sitio de acción).

Embarazo

Los estudios experimentales no han evidenciado efecto teratogénico en animales.

En recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo, se han descrito los siguientes efectos (en etapa de vigilancia post-comercialización):

- distintos grados de trastornos respiratorios, que van desde taquipnea hasta dificultad respiratoria, bradicardia e hipotonía, con mayor frecuencia cuando se coadministra con otras drogas como psicotrópicos o antimuscarínicos
- signos digestivos vinculados con las propiedades atropínicas de las fenotiazinas como ileo meconial, retraso en el pasaje del meconio, dificultad en el inicio de la alimentación, distensión abdominal, taquicardias
- trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales. Incluyendo temblor e hipertonía, somnolencia, agitación.

Se recomienda el seguimiento y tratamiento apropiados de los recién nacidos de madres que hayan recibido Piportil® L4.

Lactancia. Está desaconsejado amamantar durante el tratamiento debido a la ausencia de datos sobre el paso de la droga a la leche materna.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática o renal. (Véase: "Precauciones").

REACCIONES ADVERSAS

En dosis bajas

- Trastornos neurovegetativos
 - Hipotensión ortostática.

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

Apoderada

Última revisión: GLU V5_PIPORTIL_sav005/Ago11 – Aprobado por Disposición N°

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

- Efectos anticolinérgicos tales como sequedad de la boca, trastornos de la acomodación, riesgo de retención urinaria, constipación, íleo paralítico (véase "Advertencias" y "Precauciones").
- Trastornos neuropsíquicos
 - Sedación o somnolencia, más marcada al inicio del tratamiento.
 - Indiferencia, reacciones de ansiedad, variación del estado tímico.

En dosis más elevadas

- Disquinesias precoces (tortícolis espasmódicos, crisis oculogíricas, trismus, etc.)
- Disquinesias tardías, en tratamientos prolongados. Los antiparkinsonianos anticolinérgicos no tienen acción o pueden provocar agravamiento.
- Síndrome extrapiramidal:
 - aquinéptico con o sin hipertonia y que cede parcialmente a los antiparkinsonianos anticolinérgicos,
 - hiperquineto-hipertonia, excitación motora,
 - acatisia.

Trastornos endócrinos y metabólicos

- Hiperprolactinemia: amenorrea, galactorrea, ginecomastia, impotencia, frigidez.
- Desregulación térmica.
- Aumento de peso.
- Hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa.

De manera menos frecuente y dosis-dependiente

- Prolongación del intervalo QT.

Muy raramente y no dosis-dependientes

- Trastornos cutáneos
 - Reacciones cutáneas alérgicas.
 - Fotosensibilización.
- Trastornos hematológicos
 - Agranulocitosis excepcional: se recomiendan controles regulares de la fórmula sanguínea.
 - Leucopenia.
- Trastornos oftalmológicos
 - Depósitos amarronados en el segmento anterior del ojo debidos a la acumulación del producto, en general sin repercusión sobre la visión.
- Otros trastornos observados
 - Positividad de anticuerpos antinucleares sin lupus eritematoso clínico.
 - Posibilidad de ictericia colestática.
 - Síndrome neuroléptico maligno (Léase: "Advertencias" y "Precauciones").
 - Debido a que contiene aceite de sésamo, riesgo de reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico, urticaria).
 - Casos aislados de muerte súbita de posible origen cardíaco (Léase "Advertencias") y también de muerte súbita no explicable (en pacientes que estaban recibiendo neurolépticos fenotiazínicos).
 - Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatales, y casos de trombosis venosa profunda con fármacos antipsicóticos (Léase también "Advertencias").
 - Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (Léase: "Precauciones").

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Última revisión: GLU V5_PIPORTIL_sav005/Ago11 – Aprobado por Disposición N°

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



Síndrome parkinsoniano gravísimo, coma. Realizar tratamiento sintomático, controles respiratorio y cardíaco continuos (riesgo de prolongación del intervalo QT), sin interrupción hasta el restablecimiento del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIONES

- **Público**
 - Envases con 1 ampolla de 25 mg/1 ml
 - Envases con 1 ampolla de 100 mg/4 ml
- **Hospitalarias**
 - Envases con 10 ó 50 ampollas de 4 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C. Proteger de la luz.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en sanofi-aventis Farmacéutica Ltda., Rua Conde Domingos Papais N° 413, Areião CEP08613-901, Suzano, San Pablo, Brasil.

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° 34.747.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, 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

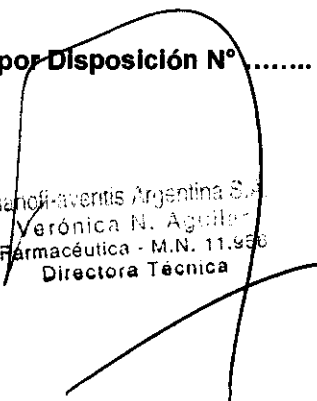
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

Última revisión: GLU V5_PIPORTIL_sav005/Ago11- 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