

NOVEMINA®

DIPIRONA

Jarabe 5% - Comprimidos 500 mg
Industria Argentina - Venta bajo receta

Fórmula: Cada 100 ml de jarabe contiene:

Dipirona	5,000 g
Ácido cítrico	1,000 g
Azúcar	60,000 g
Cidamato de Sodio	0,400 g
Benzoato de sodio	0,100 g
Sacarina Sódica	0,100 g
EDTA disódico	0,100 g
Esencia de cereza	1,000 g
Colorante Eritrosina	0,050 g
Hidroxido de sodio c.s.p.	pH=7
Metabisulfito de sodio	0,250 g
Propilenglicol	5,150 g
Agua purificada c.s.p.	100,00 ml

Cada comprimido contiene:

Dipirona	500,00 mg
Kollidon CL	51,00 mg
Manitol CD	30,40 mg
Povidona K30	34,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,40 mg
Estearato de magnesio	6,80 mg

Acción Terapéutica: Analgésico. Antipirético. Espasmolítico.

Indicaciones:

- Fiebre intensa que no responda a otras medidas.
- Cólicos biliares o de las vías urinarias eferentes.
- Dolores agudos intensos, postoperatorios o postoperatorios.
- Dolores de origen tumoral.
- Otros dolores intensos agudos o de larga duración, siempre que los analgésicos simples o los antiinflamatorios no sean eficaces o estén contraindicados.

NOVEMINA® no se debe administrar por dolores leves.

Características Farmacológicas / Propiedades: Código ATC: N 02 B B 02

Características Farmacológicas: La 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 la dipirona y sus metabolitos aún está incompletamente investigada, pero la información que a continuación se detalla ya puede administrarse. Después de administración oral, la dipirona se hidroliza completamente a su fracción activa, la 4-N-metilaminoantipirina (MAA). La biodisponibilidad absoluta de la MAA es de aprox. 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 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 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 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 (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).

Posología y Forma de Administración: 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. Es esperable que los efectos analgésico y antipirético se presenten entre los 30 y 60 minutos posteriores a la administración. 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 1**.

- A)** 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.
- B)** En pacientes mayores y pacientes con condiciones deficitarias de salud general, debe considerarse la posibilidad de deterioro de las funciones renal y hepática.
- C)** Se recomienda que los pacientes diabéticos ingieran comprimidos en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml equivalen a 1,58 g de glucosa.

Contraindicaciones: NOVEMINA® no debe usarse en pacientes con:

- alergia a dipirona, a otras pirazolonas (por ej. fenazona, propifenazona) o a pirazolidinas (por ej. fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye, por ejemplo, agranulocitosis sufrida previamente debido a estas sustancias.

Tabla 1- Dosis individuales y dosis máximas diarias recomendadas para cada grupo de edad y peso, forma farmacéutica y vía de administración.

Edad y/o Peso	Jarabe	Comprimidos
Adultos y adolescentes desde los 15 años	Dosis individual: 10 a 20 ml Dosis diaria máxima: 4 x 20 ml	Dosis individual: 1 a 2 comp. Dosis diaria máxima: 4 x 2 comp.
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	No
31 a 45 kg (aprox. 10 a 12 años)	Dosis individual: 7,5 a 15 ml Dosis diaria máxima: 4 x 15 ml	No
24 a 30 kg (aprox. 7 a 9 años)	Dosis individual: 5 a 10 ml Dosis diaria máxima: 4 x 10 ml	No
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	No
9 a 15 kg (aprox. 1 a 3 años)	Dosis individual: 2,5 a 5 ml Dosis diaria máxima: 4 x 5 ml	No
5 a 9 kg (aprox. 3 a 11 meses)	Dosis individual: 1,25 a 2,5 ml Dosis diaria máxima: 4 x 2,5 ml	No

- función deteriorada de la médula ósea (por ej., después de tratamiento citotóxico) o enfermedades del sistema hematópoyético.
 - asma producida por analgésicos o intolerancia a analgésicos del tipo urticaria-angio-edema; esto se refiere a pacientes que han manifestado broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. urticaria, rinitis, angioedema) a salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, por ej. diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno.
 - alergia a algunos de los excipientes
 - porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
 - deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
 - infantes menores de 3 meses de edad o de menos de 5 kg de peso corporal (hay insuficiente documentación disponible para permitir usar dipirona en estos niños).
- Se recomienda que NOVEMINA® no se use durante los primeros tres meses de embarazo, y que sea usada en el segundo trimestre sólo después de evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios. Tampoco se debe usar NOVEMINA® durante los últimos tres meses de embarazo. Respecto del amamantamiento, ver "Lactancia".

Advertencias: NOVEMINA® se debe interrumpir inmediatamente si aparecen signos de posible agranulocitosis o trombocitopenia. En este caso se debe indicar un recuento de células sanguíneas (que incluya conteo diferencial de células blancas), pero no se debe posponer la suspensión de NOVEMINA® hasta que estén disponibles los resultados de los análisis de laboratorio. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona podrían presentar riesgo especial de sufrir reacciones similares a otras analgésicos no narcóticos. Los pacientes que experimenten reacciones anafilácticas u otras inmunológicamente mediadas, tales como reacciones alérgicas (por ej. agranulocitosis) a dipirona, podrían presentar riesgo especial de sufrir reacciones similares a otras pirazolonas o pirazolidinas. La excreción de un metabolito inoco (ácido rubazónico) puede causar una coloración roja en la orina, que desaparece al suspender el tratamiento.

Precauciones:

A) Reacciones anafilácticas / anafilactoides: A continuación se detallan las poblaciones que están expuestas a riesgo especial de posibles reacciones anafilácticas graves a dipirona:

- Pacientes con asma por analgésicos o con intolerancia a analgésicos del tipo angoedema (ver "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 **NOVEMINA[®]**, el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes que se encuentren en riesgo especial de sufrir reacciones anafilácticas, usar **NOVEMINA[®]** solo después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos contra los beneficios esperados. Si igualmente debiera administrarse **NOVEMINA[®]** en tales circunstancias, se requiere cuidadosa supervisión médica y disponibilidad de instalaciones para inmediato tratamiento de emergencia.

B) 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. Pero además, el riesgo de reacciones hipotensivas graves de este tipo está aumentado:

- en pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente.
- en pacientes con fiebre alta.

En tales pacientes, la indicación de dipirona debe determinarse con cuidado especial y, si **NOVEMINA[®]** 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". En los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada absolutamente, como en caso de pacientes con enfermedad coronaria cardíaca grave o con estenosis relevante de los vasos que abastecen al cerebro, usar dipirona solo bajo control hemodinámico cercano.

C) 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.

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

Embarazo. La dipirona atraviesa 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 materialmente tóxicos. No hay, sin embargo, datos clínicos suficientes sobre el uso de **NOVEMINA[®]** durante el embarazo. Por lo tanto, no se recomienda usar **NOVEMINA[®]** durante los primeros tres meses de embarazo, y en los siguientes tres meses puede ser usada sólo después de cuidadosa evaluación médica de los potenciales beneficios y riesgos. Pero sin embargo, **NOVEMINA[®]** no debe ser usada durante los últimos tres meses de embarazo. Se debe a que, aunque dipirona es solo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas (tanto materna como neonatal). **Lactancia.** Los metabolitos de dipirona se excretan en la leche materna. Por esta razón, no debe administrarse **NOVEMINA[®]** durante el período de amamantamiento. No se podrá amamantar hasta 48 horas después de la suspensión de administración de **NOVEMINA[®]**.

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 durante 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 en extensión en pacientes con deterioro renal. Ver "Farmacocinética" y "Posología/Dosificación-Forma de Administración".

Reacciones Adversas:

A) Anafilácticas / Anafilactoides: En casos raros, la 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 **NOVEMINA[®]** haya sido usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Tipicamente, las reacciones anafilácticas / anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos o de la mucosa (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), broncospasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de dicha presión sanguínea), y shock circulatorio. En pacientes con síndrome de asma provocado por analgésicos, 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 Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell.

C) 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 **NOVEMINA[®]** haya sido previamente usada en muchas ocasiones sin complicación. La agranulocitosis puede conllevar riesgo de vida. En-

tre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ej. orofaríngeas, anorectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inapetentemente 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.

D) Otras: 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.

Sobredosificación: Después de sobredosis aguda fueron informadas 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.

No se conoce antídoto específico para dipirona. Si la ingestión ha sido reciente, tratar de limitar 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 hemodíalisis, 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 Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

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

Conservación: Conservar entre 15 y 30 °C.

Presentación: **NOVEMINA[®]** comprimidos (500 mg): Envases conteniendo 40 comprimidos.

NOVEMINA[®] jarabe (50 mg/ml): Envases conteniendo 120 ml.

EL JARABE CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 11.491.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855

B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión prospecto: 15/4/2005



LAZAR