

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA**

Antiespasmódico, analgésico

**VIADIL®** Compuesto inyectable I.M. / I.V. lento, se presenta en envases que contienen X dosis

**Composición de la dosis:**

**Cada dosis se compone de: Ampolla I + Ampolla II**

**Ampolla I:**

**Cada 1 mL de solución en ampolla I contiene:**

Pargeverina clorhidrato 5,00 mg

Excipientes ~~e.s.p.~~: Propilenglicol, Macrogol 400; Ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

**Ampolla II:**

**Cada 4 mL de solución en ampolla II contiene:**

Metamizol Magnésico 2,0 g

Excipientes ~~e.s.p.~~: agua para inyectables, c.s.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS SIMILARES	
14 MAR 2008	
Nº Ref.	11153/07
Nº Registro.	F-16.71368
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

**INDICACIONES Y USOS**

Tratamiento de todos los síndromes viscerales, agudos o crónicos y cuyo principal componente es el espasmo muscular acompañado de dolor con asiento en cualquier porción del tracto digestivo o del aparato hepatobiliar, urinario o genital femenino.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

**Pargeverina Clorhidrato** es un agente anticolinérgico o parasimpaticolítico, dado que actuando sobre las células efectoras, inhibe las respuestas de éstas a la estimulación de las fibras colinérgicas postganglionares y a la acetilcolina, transmisor químico parasimpático. Además, puede encuadrarse dentro de las drogas antimuscarínicas por inhibir la acción muscarínica de la acetilcolina.

**La actividad antimuscarínica implica dos tipos de acciones:**

- a.- La antiespasmódica o espasmolítica, en relación a la contracción del músculo liso visceral, en este caso, producida por acción muscarínica, y
- b.- Antisecretoria, es decir, disminución de las secreciones glandulares.

Con respecto a la acción espasmolítica del pargeverina, la misma deriva no sólo de su actividad parasimpaticolítica(neurotrópica) sino también de la relajación directa inespecífica de la musculatura lisa(acción musculotrópica).

En ambos casos, la acción es sobre la fibra muscular lisa y la diferencia reside en la especificidad y especialidad en la acción antagónica con las drogas agonistas o espasmogénicas. La acción espasmolítica musculotrópica deriva del antagonismo con las sales de bario, ya que éste se comporta como una droga espasmogénica musculotrópica en el sentido de que provoca la contracción de todo músculo liso cualquiera sea su inervación; en cambio, la acción espasmolítica neurotrópica se refiere al antagonismo específico con la acetilcolina en su acción muscarínica que es el transmisor químico de los nervios parasimpáticos.

Una de las ventajas más relevantes de pargeverina respecto de otros fármacos con similar actividad farmacológica consiste en que posee una potente acción musculotrópica en relación a la acción anticolinérgica, por lo que presenta menores efectos colaterales derivados de esta última acción.

**Metamizol magnésico** actúa por inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, bloqueando la actividad de la ciclooxigenasa. Posee además un efecto espasmolítico

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

**FARMACOCINETICA Y METABOLISMO**

**Pargeverina (Propinox) Clorhidrato**

La farmacocinética determinada en perros Beagles sigue un modelo Bicompartimental con una absorción rápida:  $T_{1/2 \text{ abs.}}$ : 0,3 – 0,4 hrs.;  $T_{1/2 \beta}$ : 5 – 8 hrs.; el Vd entre 52 y 106 l., y la Biodisponibilidad absoluta es de un 21 a 28%.

Estudios de fijación de proteínas plasmáticas en plasma humano revelan que el porcentaje unido es de un 92%.

Con el objeto de conocer la farmacocinética de esta droga en humanos se realizó un estudio clínico en 8 voluntarios sanos del sexo masculino (los valores promedio del grupo son: edad: 25 años; Peso: 74,9 Kg; Talla : 1,77 mts.):

I.- cada voluntario fue inyectado con una dosis de 20 mg de pargeverina por vía intravenosa (2 ampollas de 10 mg cada una). Se recogieron muestras de sangre venosa y tubos heparinizados a diversos tiempos

II.- cada voluntario sano ingirió una solución de 75 mg de pargeverina (7,5 ml de solución al 1%) y de igual forma se recogieron muestras de sangre venosa heparinizada a diversos tiempos.

**De los resultados obtenidos se puede concluir que:**

01.- Pargeverina presenta una cinética bicompartimental luego de la administración endovenosa: en este caso la fase de distribución muestra una vida media de 20 min. Y la de eliminación de 4 hrs. aproximadamente (Estos valores fueron similares a los hallados en perros Beagle). EL Vd fue de 2 l/kg, un valor menor al encontrado en los perros, sin embargo, la relación  $K_{12} / K_{21}$  indica la tendencia de el paso al compartimento periférico que ya fuera observado en el estudio con los perros. El Clearance fue de 30 l/h aproximadamente que es un valor alto compatible con una biotransformación hepática. Lo cual se ha demostrado en estudios de perfusión de hígado aislado de rata.

02.- Luego de la administración por vía oral en forma de solución, el fármaco alcanzó el nivel máximo plasmático a la hora, con un  $t_{1/2}$  de absorción de 0,2 hrs. Esta rápida absorción coincide con los valores bajos del  $t_{lag}$  y con la pequeña diferencia que se observa en el MRT luego de la administración oral o endovenosa.

La concentración plasmática alcanzada en el pico fue de 150 ng/ml, mientras que la velocidad media de eliminación no difirió de la observada luego de la administración endovenosa.

La biodisponibilidad absoluta calculada por la relación de área y corregida por la dosis fue del 22%, valor totalmente similar al encontrado en el estudio preliminar realizado con perros.

**Metamizol**

Administrado por vía oral es hidrolizado rápidamente en el aparato digestivo.

El metabolito principal es el 4-metilamino antipirina (4-MAA) el cual es rápida y completamente absorbido. La concentración plasmática media se produce aproximadamente a las 1,4 horas después de la administración. Esta absorción no es afectada por la ingesta concomitante de alimentos, pero sí es ligeramente retardada. La distribución de la 4-MAA tanto como sus metabolitos se realiza fijados a las proteínas plasmáticas, un 58% para el 4-MAA, difunden rápidamente a los tejidos e incluso pasan a la leche materna. El volumen de distribución del 4-MAA es de aproximadamente 0,7 l/kg.

El 4-MAA es metabolizado en el hígado por medio del sistema del citocromo P-450, cuyo principal mecanismo es la acetilación y demetilación, también sufre una reacción de sulfonación o de glucorinización.

La eliminación es principalmente urinaria (40%). La vida media de eliminación en adultos jóvenes de la 4-MAA es de 3 horas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

**ESTUDIOS PRECLÍNICOS CON PARGEVERINA:**

Como se ha mencionado, pargeverina Clorhidrato no sólo ejerce su acción actuando sobre los receptores muscarínicos, sino a través de una acción directa sobre el músculo liso. Es por eso que sus acciones suelen dividirse de la siguiente forma:

a.- **neurotrópica:** llámase así a la acción que deriva del bloqueo de los receptores muscarínicos.

b.- **musculotrópica:** referida a la acción directa sobre la musculatura lisa visceral.

A través de ambas acciones, pargeverina produce efectos antiespasmódicos o espasmolíticos, relajando el músculo liso visceral. La diferencia entre ambas acciones sobre la fibra muscular lisa reside en la especificidad y especialidad con que la droga antagoniza los efectos de los agentes agonistas o espasmogénicos.

Estos hechos han sido comprobados por numerosos estudios farmacológicos realizados tanto en animales como en el ser humano. En estudios de tránsito intestinal realizados en ratas, utilizando goma arábica y carbón para medir el avance de la sustancia, se observó que a dosis 30 mg/kg de peso, el pargeverina evidenció un efecto similar al de la atropina, a dosis de 1 mg/kg ((58,22% y 60,15% de avance respectivamente). Estudiando la acción de ambos preparados frente al espasmo inducido por acetilcolina en intestino aislado de conejo, los resultados fueron similares a dosis de 330 gammas/100 cc y 0,2 gammas/100 cc (o sea, un 34,20 % y un 20,51% de inhibición respectivamente). A través de estos y otros estudios, se comprobó que el pargeverina posee una acción neurotrópica anticolinérgica, de menor potencia que la atropina.

Sin embargo, los resultados fueron concluyentes cuando se valoró el efecto de pargeverina y la papaverina, frente al espasmo inducido por el cloruro de bario en el intestino aislado de conejo. Se valoró la acción musculotrópica de ambos agentes comprobándose que se necesitaron dosis de 576 y 4000 gammas por cada 100 cc respectivamente para producir efectos similares, lo cual evidenció una potencia 5,14 a 8,83 veces mayor para el primero. En intestinos aislados de cobayo la relación de dosis utilizada para igual efecto entre el pargeverina y la Papaverina fue de 0,74 a 1,0 indicando también la mayor potencia del primer compuesto.

La acción musculotrópica, fue además evidenciada en un estudio realizado sobre el intestino aislado de rata, donde se comparó la potencia relativa del pargeverina frente a Butilbromuro de Hioscina, en cuanto a las acciones anticolinérgicas y musculotrópicas de ambos preparados. Los resultados fueron concluyentes, ya que demostraron que la potencia relativa fue de 0,51(0,29 - 0,89) para la acción anticolinérgica y un valor de 5,17 para la acción musculotrópica. Asimismo estudiando la potencia de ambas drogas en el intestino aislado de conejo, pargeverina, demostró poseer una potencia anticolinérgica de 0,16 frente al Butilbromuro de Hioscina, pero una acción musculotrópica 7,94 veces más potente.

En otros trabajos se evaluaron las acciones de pargeverina y la papaverina sobre el útero aislado de cobayo, estudiándose la potencia para antagonizar el espasmo del músculo uterino inducido por el cloruro de bario y la histamina. Estos trabajos comprobaron que la papaverina fue 6,25 veces menos potente que el pargeverina. En el parto ha sido descrito un acortamiento en el período de dilatación del cuello durante la administración de este fármaco.

Se han realizado estudios que evaluaron las acciones de pargeverina, en territorios donde actúan en forma secundaria los agentes anticolinérgicos naturales y sintéticos, y a través de ello, producen los conocidos efectos colaterales. En el ratón por ejemplo, se realizaron estudios que valoraron la potencia relativa de la acción antisialogoga (Método de Richter) de la Atropina, Butilbromuro de Hioscina y Pargeverina. Los resultados demostraron una elevada acción antisialogoga para la primera (valor = 1), mucho menor para la segunda (0,027) e insignificante para el tercero (0,002). En el conejo (método volumétrico) asimismo, las potencias relativas de los tres compuestos respecto a la acción antisialogoga fue de 1; 3,46 y 0,007 respectivamente, demostrando también el menor efecto de Pargeverina.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS) FOLLETO PARA EL PROFESIONAL

Resultados similares se obtuvieron cuando se evaluó la acción de este fármaco sobre la secreción lagrimal en estudio comparativo con la atropina. Pargoverina fue mucho menos potente que la Atropina para disminuir la secreción lagrimal, siendo la  $DE_{50}$  de ambos 75 mg/kg y 1,40 mg/kg respectivamente.

Pargoverina sólo a dosis muy elevadas (>300 – 400 gammas por cada 20 g de peso), modificó moderadamente los reflejos postulares y la respuesta pasiva. En cuanto al efecto ejercido en el perro, administrado el fármaco por vía endovenosa, no se observaron alteraciones de la presión arterial, electrocardiograma y frecuencia respiratoria con dosis acumulativas de hasta 16 mg por cada 10 kg de peso.

En dosis tan altas como 32 mg/kg de peso, se observó solo un ligero descenso de la tensión arterial con moderado aumento de la frecuencia respiratoria, pero con recuperación de ambos parámetros en menos de un minuto. Los autores de estos estudios señalan que cuando el producto se empleó a dosis equivalentes a las usuales en clínica humana, por vía endovenosa no ejerció acciones sobre la presión arterial y la respiración.

Con respecto a la secreción gástrica, el pargoverina la disminuye en menor proporción que los derivados de amonio cuaternario. La reducción del tono y la motilidad gástrica constituye una de las acciones fundamentales de este fármaco en especial y de los anticolinérgicos sintéticos en general, tal como se demostró en animales y en el hombre mediante estudios radiológicos o registrando la actividad motora por medio de balones. Se ha comprobado que en pacientes afectados de úlcera gastroduodenal o úlcera péptica, como consecuencia de la reducción tanto de la acidez gástrica como de la actividad motora anormal, los anticolinérgicos sintéticos logran aliviar el dolor. A nivel del tracto urinario, la actividad motora es inhibida y esto resulta evidente en el cólico renal, cuadro que logra ser controlado con esta medicación.

La acción ocular (midriasis, cicloplejía) es de por sí poco intensa para los anticolinérgicos cuando se administran para producir efectos sistémicos. Sin embargo, la metilscopolamina, isopropamida, metantelina y propantelina pueden ejercer leves y pasajeras acciones, las cuales son poco evidentes con pargoverina (M.Litter). Se ha descrito además, que este principio activo produce a nivel de la córnea del conejo, una acción tipo anestésico local.

Es importante destacar que pargoverina posee una acción analgésica tal como se ha destacado en el ratón por el método de la plancha caliente y en el conejo con el método de la pulpa dentaria.

Se ha constatado la acción analgésica eficaz para Propinox a una dosis media de 27 mg/kg de peso ( $DE_{50}$ ), en ratones Rockland de ambos sexos por el método de las contorsiones (inyectando ácido acético al 3% intraperitonealmente).

### Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad muestran que no resulta en un aumento o potenciación tóxica, ya que la  $DL_{50}$  de pargoverina por vía oral en el ratón es de 405 mg/kg.

### FARMACOLOGÍA DE METAMIZOL MAGNÉSICO

Como se sabe la Dipirona (Metamizol magnésico) es la Pirazolona más ampliamente usada y estudiada.

La Dipirona es un inhibidor de la ciclooxigenasa pero, de menor intensidad que la aspirina; su efecto es rápidamente reversible.

Se ha demostrado en diversos estudios que la Dipirona y sus metabolitos ejercen una inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas de igual forma como lo hacen la aspirina, la indometacina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Schaefer et al., 1978; Weithmann and Alpermann, 1985; Brune and Alpermann, 1983).

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

La liberación basal y estimulada de prostaglandinas  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$  y prostaciclina desde fibroblastos de piel humana fue inhibido en forma de dosis dependiente y en grado similar por la dipirona y la aspirina. Aunque ambas drogas inhiben la ciclooxigenasa, el efecto de Dpirona es rápidamente revertido, a diferencia de lo que sucede con la aspirina; debido a que la aspirina al parecer presenta una unión de tipo covalente con la enzima. De esta forma parece probable que la inhibición de la ciclooxigenasa que ejerce la dipirona desaparece tan rápido como la dipirona es eliminada desde el líquido extracelular(Lüthy et al., 1983).

In vivo, dipirona inhibe la diarrea en ratones inducida por prostaglandinas  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$  y el edema inducido por prostaglandina  $E_2$  en la pata de ratas en una extensión mayor que el edema inducido ya sea por aspirina o indometacina(Nikolov et al., 1978). Estos autores sugieren que los efectos de Dipirona probablemente resultan más bien del antagonismo del efecto farmacológico de las prostaglandinas que de su acción sobre su síntesis.

La Dipirona posee actividad antipirética, que se evidencia por la inhibición de fiebre en conejos y cabras inducida por bacterias o leucocito pirógeno(Van Duin et al., 1975; Van Miert et al., 1972), la fiebre inducida por levaduras en ratas(Brune and Alpermann, 1983), fiebre inducida por la vacuna para el tifus y paratífus en voluntarios sanos(Kulkarni et al., 1985) y reduce la temperatura corporal en machos adultos con fiebre tifoidea(Ajgaonkar and Pinto Pereira, 1985). Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio doble ciego en el cual dosis únicas de 500 mg de Dipirona y 100 mg de nimesulide fueron similarmente efectivos, y más efectivos que 500 mg de aspirina para reducir la fiebre(Reiner et al., 1984). La suspensión oral de Dipirona

disminuye efectivamente la fiebre en 100 niñas y niños con infecciones principalmente del tracto respiratorio(Karim, 1967)

Estudios en animales y en hombres(Schroth et al., 1985) han demostrado que la Dipirona posee actividad antiespasmódica, inhibe la Quimiotaxis en neutrófilos humanos(Matznier et al., 1984) y tiene un efecto inhibitorio secundario sobre la agregación plaquetaria similar al de otros agentes AINES.(Eldor et al., 1984; Rupp et al., 1982; Weinberger et al., 1979; Weithmann and Alpermann, 1985).

La actividad ulcerogénica de dipirona en ratas fue similar a la de paracetamol(Daas et al., 1978). La buena tolerabilidad gastrointestinal de dipirona puede resultar de la incapacidad de esta y su metabolito el 4-metilaminoantipirina para inhibir en ex vivo la ciclooxigenasa de la mucosa gástrica(Weithmann and Alpermann, 1985).

En un estudio clínico multicéntrico randomizado se comparó la eficacia y la tolerancia de 2 dosis intramuscular de Dipirona (1 g y 2 g, respectivamente), con diclofenaco sódico(75 mg), en el tratamiento del cólico renal agudo. Un total de 129 pacientes fueron incluidos, la distribución de pacientes fue la siguiente, 43 pacientes recibieron dipirona 1 g, 45 dipirona 2 g, y 41 diclofenaco. La evaluación del dolor (escala visual análoga 100 mm), se realizó a los 10, 20, 30, 60 minutos y a las 2, 4 y 6 horas después de administrada la droga. No se presentaron diferencias significativas entre los tres grupos en términos de liberación del dolor en los primeros 60 minutos, sin embargo, 2g de dipirona proporcionan significativamente más liberación del dolor que el diclofenaco y que 1 g de dipirona desde los 60 minutos hasta las 6 horas después de la inyección de la droga. Se concluye que 2g de dipirona producen finalmente una analgesia más prolongada que 1 g de dipirona en el tratamiento del cólico renal.(C.Muriel, P.Ortiz et, al., 1993).

#### **ESTUDIOS CLINICOS**

El principio activo Pargeverina Clorhidrato en la dosis de 5, 10 y 15 mg, ha demostrado buenos resultados clínicos en los diversos experiencias clínicas para sus formas farmacéuticas(gotas, inyectable, grageas, comprimidos recubiertos), que se han desarrollado tanto para el principio activo por sí solo o asociado(dipirona, Clonixinato de lisina). Las siguientes referencias nos permiten ver más claramente estas afirmaciones.

Se estudió la respuesta clínica en el dolor cólico abdominal a la administración intramuscular de la asociación de Clonixinato de Lisina 100 mg con Pargeverina Clorhidrato 5 mg, en 30 pacientes de ambos sexos, entre 15 y 81 años, internados en el Hospital Capital Federal de Y.P.F. Buenos Aires Argentina. La solución administrada por



**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

vía intramuscular fue preparada y administrada en el momento de la inyección diluyéndose en el frasco ampolla I que contiene Pargerverina 5 mg, la ampolla II de Clonixinato de Lisina 100 mg. Se efectuaron controles de tolerancia local y general. Los resultados indican que no se necesitó otro medicamento para controlar la sintomatología. La acción analgésica - antiespasmódica se observó con una corta latencia acorde con la vía de administración empleada. No hubo modificación con significación estadística en la frecuencia del pulso, la tensión arterial y respiración, ni se evidenció modificación en la temperatura axilar. La tolerancia a la asociación fue satisfactoria, no hubo fenómenos adversos durante la inyección. No se evidenció intolerancia local o general. (Laidlaw M.A. et al)

En otro estudio se evaluó la eficacia terapéutica sobre el dolor cólico abdominal comparando asociaciones medicamentosas de Pargerverina Clorhidrato con Dipirona y Clonixinato de Lisina. El universo de pacientes fue de 30, 7 de sexo masculino y 23 de sexo femenino en edades que oscilaron de 20 a 70 años. Se utilizó el método de doble ciego comparando dos drogas activas, el Clonixinato de Lisina 100 mg más Propinox Clorhidrato 5 mg y Dipirona 1.000 mg más Pargerverina Clorhidrato 5 mg, administrados por vía intramuscular.

Una vez realizado el diagnóstico clínico se efectuó el tratamiento según protocolo establecido.

Se valoró la magnitud del dolor en una graduación de 0 a 10, según criterio objetivo y subjetivo.

Se evaluó la disminución del dolor en controles a los 20, 60 y 180 minutos de la primera inyección. Si a los 60 minutos de la primera inyección el dolor no disminuía el 70% o más, se aplicaba una nueva inyección de la misma asociación. A los 180 minutos se estimaba si el dolor había desaparecido o el paciente necesitaba tratamiento con otro analgésico de rescate.

De esta forma se pudo observar la efectividad de cada asociación medicamentosa en la evolución y compararlas entre sí.

Como conclusión se tiene que ambas asociaciones medicamentosas tienen igual eficacia terapéutica, poseen excelente tolerancia no encontrándose efectos colaterales ni reacciones adversas. Durante el tratamiento no se encontraron intolerancias ni reacciones alérgicas; 4 pacientes de grupo del Clonixinato y 2 del grupo de la Dipirona refirieron dolor en el sitio de la inyección 1 hora después de la aplicación.

En cuanto a la acción analgésica no se observaron diferencias significativas entre ambas asociaciones en lo referente a intensidad, latencia y duración.

En Otro estudio doble ciego se compara la eficacia y tolerancia de Sertal(Propinox) en dos niveles de dosis(5 mg y 10 mg), en el control sintomático inmediato de dolores cólicos de origen intestinal. De un total de 90 pacientes, se debió excluir a 2 pacientes por haber recibido psicofármacos dentro de las 2 horas previas lo que podría interferir con la aparición del dolor. Los 88 pacientes restantes fueron divididos en dos grupos, cada paciente recibió por vía intravenosa 1 ampolla de 2 ml conteniendo Pargerverina 5 mg(N= 24 con cólico biliar y N= 20 con cólico intestinal), y Propinox 10 mg(N= 25 con cólico biliar y N= 19 con cólico intestinal). El análisis de los valores observados con el test de Wilcoxon mostró que con ambas dosis se obtuvo disminución de la intensidad del dolor, pero el mayor descenso se produce con los 10 mg, que permite alcanzar significancia estadística en todos los tiempos (basal, 15, 30 y 60 minutos de la inyección) de observación. Esto permite concluir que la eficacia de la dosis de 10 mg de propinox es mayor, y que la diferencia observada es significativa con un margen de error del 5%. Por último, se debe mencionar que los efectos adversos no difieren significativamente entre los dos tratamientos. (Araujo AR)

En otro estudio se trataron 40 pacientes en el Departamento de Urgencia del Hospital General de Agudos C.G. Durand, por presentar cólicos biliares(26) y renales (14), algunos de ellos con antecedentes de padecimientos previos.

La administración de **VIADIL® Compuesto** se efectuó por vía intramuscular a intervalos regulares entre 6 y 24 horas según intensidad del dolor y respuesta lograda. Se obtuvieron

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)**  
**FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

excelentes resultados en el 67,5%(27 casos) de los pacientes y buenos en el 32,5%(13 casos) de los enfermos tratados.

No se comprobó fracasos.

La tolerancia local y general fue excelente, registrándose sólo un 42,5% de sequedad bucal, 20% de modificaciones del pulso de causa neurovegetativa, 20% de aumento de la diuresis y un 5% de midriasis. Siempre estos efectos fueron efímeros y de poca importancia.

**VIADIL®** Compuesto proporciona una rápida sedación del dolor y elimina toda la sintomatología que acompaña a los cuadros dolorosos espasmódicos, que se localizan en el aparato hepatovesicular y genitourinario. (Dr. Mario Acosta, Dr. Mario Sabatini)

El estudio clínico realizado en el Hospital Juan Fernández, Buenos Aires, Argentina contempló a un conjunto de 40 pacientes, que presentaban manifestaciones dolorosas de intensidad variable con franco predominio de aquellas con origen espasmódico. La dosis usada fue siempre de una ampolla, salvo en 2 pacientes con cólico renal muy intenso que indujeron a emplear dos ampollas intravenosas.

La tolerancia resultó excelente, sin excepción, en todos los casos tratados, incluso aquellos del grupo de edades superiores. Los cuadros clínicos de configuración, intensidad y localización variada permiten agrupar los casos tratados de acuerdo a los siguientes diagnósticos: cólico hepático 8 casos; cólico renal 6, cólicos intestinales 6, disquinesia de las vías biliares 5, menalgia 5, colon irritable 1, pelviperitonitis 2, jaqueca oftálmica 3, pleurodinia 3, traumatismo costal 1.

Los resultados pueden catalogarse: a) muy buenos(+++) en 29 casos; b) buenos(++) en 10 casos, incluyendo aquel de un cólico renal que iniciado el tratamiento por vía intramuscular con resultado regular(+) respondió satisfactoriamente por vía intravenosa y c) ausente(-) en 1 caso solamente.

Los controles clínicos y de laboratorio seguidos durante tiempo prudencial, en pacientes en que se usara repetidamente el inyectable, revelaron ausencia de acción tóxica sobre hígado, riñón y órganos hematopoyéticos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

**VIADIL®** Compuesto está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la Pargeverina Clorhidrato, glaucoma, retención urinaria por enfermedades prostáticas y estenosis pilórica. Embarazo y Lactancia (aunque no se ha detectado efecto embriotóxico y/o teratogénico a las dosis habitualmente sugeridas), por lo que la administración en estos casos es de exclusiva indicación médica.

##### ***Por contener Metamizol.***

No debe ser administrado a pacientes con alergia a la aspirina o a las pirazolonas(hipersensibilidad a medicamentos que contienen metamizol, isopropilaminofenazona, fenazona o fenilbutazona) u otras sustancias analgésicas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs), en estado de colapso(riesgo de desencadenar una crisis aguda).

En determinadas enfermedades metabólicas (porfiria hepática, déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa)

Este medicamento está formalmente contraindicado en cualquier nivel de dosis en todo paciente con antecedentes de agranulocitosis, discrasias sanguíneas o supresión de la médula ósea, cualquiera fuese la causa que la hubiese provocado.

No administrar durante el embarazo.

#### **PRECAUCIONES**

##### ***Por contener Pargeverina:***

Debido a la posibilidad de efectos anticolinérgicos, especialmente en pacientes sensibles o cuando se usan dosis elevadas, debe emplearse con precaución en pacientes con predisposición a la obstrucción intestinal o urinaria.

**Teratogenicidad.** Las experiencias realizadas para la toxicidad especial no han evidenciado potencial teratogénico para Pargeverina.

**Carcinogénesis.** Los estudios no han demostrado actividad carcinogénica.

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

**Mutagénesis.** Las experiencias realizadas no han revelado potencialidad mutagénica.

**Embarazo.** Los estudios toxicológicos preclínicos y el uso general durante muchos años no han evidenciado efectos teratogénicos. Sin embargo, debe evitarse el uso de medicamentos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto cuando el beneficio potencial para la madre supera los riesgos potenciales para el producto de la concepción.

**Lactancia.** No se dispone de estudios que investiguen la posible aparición de pargeverina en la leche materna, por lo que pargeverina no debe ser administrado durante la lactancia. En caso de considerarse esencial para la madre debe evaluarse la posibilidad de interrumpir la lactancia.

**Uso pediátrico.** Aunque no se dispone de reportes de acciones adversas en este grupo de pacientes, es recomendable administrar solamente bajo estricta indicación médica.

**Gerontes.** Administrar con precaución dado que podría existir el riesgo de precipitar un glaucoma no diagnosticado.

**Dientes.** Dado que no modifica la secreción salival a las dosis recomendadas no presenta los inconvenientes de fármacos con efectos anticolinérgicos.

**Por contener Metamizol:**

**Agranulocitosis.** no obstante que se ha comprobado que la incidencia de este accidente es muy inferior a lo que se pensaba siendo prácticamente excepcional, no obstante se lo incluye a los efectos de ampliar esta información.

**Condiciones para su instalación:**

Como se sabe una droga puede producir agranulocitosis por que daña las células madres, a los precursores de proliferación, o a los granulocitos maduros. (Pisciotta 1973; Young & Vincent 1980)

Todos los medicamentos que contienen derivados de las pirazonas (Fenilbutazona, Oxifenbutazona), fenotiazinas (el más estudiado es la Clorpromazina), amidopirina y otros fármacos (Vincent P.C 1986), pueden ser responsables de un cuadro de agranulocitosis; se trata de accidentes inmunológicos que presentan una agranulocitosis completa de una duración mínima de una semana, estos accidentes son excepcionales, pero tienen una incidencia de mortalidad cercana al 10% de los casos, a pesar de las terapias hematológicas actuales.

Estas agranulocitosis no están relacionadas con las dosis y pueden ser inducidas por dosis mínimas, por ejemplo, 250 mg, siendo imposible predecir su instalación.

Un paciente sin antecedentes hematológicos debe ser bien evaluado, nada permite en la actualidad establecer al paciente eventualmente posible de sensibilización bajo tratamiento, no pudiéndose prever que aparezca una agranulocitosis, tal como sucede con cualquier otro fármaco que pueda desencadenar un accidente anafiláctico. De esta forma es que puede instalarse luego de la primera dosis (aparente) o bien luego de varias semanas de tratamiento; el control sistemático del recuento y fórmula leucocitaria es primordial. Todos los pacientes deben ser advertidos que la aparición de fiebre y/o una angina y/o úlceras en la boca debe ser de inmediato comunicada al médico, suprimir el tratamiento y realizar un control urgente del hemograma. La prosecución de la toma del medicamento aumentaría los riesgos de mortalidad. La confirmación de una agranulocitosis requiere la internación en un centro hospitalario.



**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

***Shock***

Se trata de reacciones generales que pueden presentarse en pacientes predispuestos luego de la administración parenteral; es muy excepcional luego de la administración oral.

Es necesario interrogar al paciente sobre eventuales accidentes alérgicos a las pirazolonas. Los episodios de una crisis asmática, tal como acontece con todos los AAINÉ, puede estar vinculada en estos casos a una sensibilidad a las pirazolonas, salicilatos, etc.; en estos casos el medicamento no debe prescribirse.

***Embarazo y lactancia:***

Las experiencias en animales con altas dosis del fármaco, ha evidenciado efectos teratogénicos. En clínica humana no se han descrito malformaciones o efectos citotóxicos. De todas formas el seguimiento y vigilancia del embarazo de la paciente expuesta a la medicación no permite excluir eventuales riesgos; por lo que no se aconseja administrar a la embarazada.

Dado que el Metamizol puede pasar a la leche materna no debe administrarse a la mujer que amamanta. Se debe evitar la lactancia durante 48 horas después de su uso.

***Gerontes:***

La vida media de eliminación es más prolongada, en jóvenes adultos es de 3 horas, en gerontes 4,5 horas.

***Insuficiencia renal aguda:***

Una reducción del clearance total del 4-MAA puede inducir a una acumulación de este metabolito activo en caso de dosis repetidas.

***Insuficiencia hepática:***

El metabolismo del 4-MAA no es afectado en caso de insuficiencia hepática moderada. En la insuficiencia hepática grave la demetilación y la acetilación pueden estar significativamente disminuidas.

También se debe tener precaución en su administración, si existen antecedentes de ulceración, sangramiento o perforación gastrointestinal; hipertensión o problemas cardíacos agravados por retención de agua y edema o si previamente existe un estado infeccioso.

**ADVERTENCIAS**

**Úsele sólo por indicación y bajo supervisión médica**

Antes de la administración de VIADIL® Compuesto debe efectuarse una anamnesis selectiva del paciente.

En estudios clínicos con dosis de hasta 30 mg de pargoverina por vía intravenosa se ha observado sequedad bucal, por lo que será necesario tener presente este evento cuando se emplean dosis elevadas.

**Por contener Metamizol**, es imprescindible establecer la indicación con especial cuidado en pacientes cuya presión arterial es inferior a 100 mmHg o que se encuentran en una situación de inestabilidad circulatoria (falla circulatoria incipiente en el infarto de miocardio, politraumatismo, shock inicial), en pacientes que sufren alteraciones previas del sistema hematopoyético (tratamiento con Citostáticos). Los pacientes que sufren de asma bronquial o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente cuando van asociadas a síntomas o manifestaciones del tipo de la fiebre del heno; urticaria crónica, conjuntivitis frecuentes y rinosinusitis poliposa) y los pacientes con hipersensibilidad frente a antirreumáticos y analgésicos (asma por analgésicos/intolerancia a los analgésicos) al administrar **Metamizol** corren el peligro de presentar ataques de asma y shock. Lo mismo es aplicable a aquellos pacientes que, incluso con pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas, reaccionan con estornudos, lagrimeo y rubefacción facial intensa, así como también aquellos pacientes que presentan hipersensibilidad a los alimentos, pieles, tintes capilares y conservantes. La intolerancia a los analgésicos es un cuadro clínico muy poco

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

frecuente, pero no obstante el peligro de shock es mayor después del empleo parenteral que después de la administración enteral.

**REACCIONES ADVERSAS**

**VIADIL®** Compuesto es generalmente bien tolerado.

En pacientes particularmente sensibles al Pargoverina o con la administración de dosis elevadas, puede aparecer sequedad bucal o constipación, modificables mediante un ajuste posológico.

Sin embargo, por contener Metamizol es prudente tener presente todos los secundarismos propios a este principio activo, a saber:

Los efectos secundarios más importantes del Metamizol radican en las reacciones de hipersensibilidad.

Las más importantes son el shock y las discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia). Ambas reacciones son poco frecuentes, pero amenazan la vida del paciente y pueden presentarse incluso después de una utilización repetida sin complicaciones. El shock puede manifestarse a menudo ya en el curso de la inyección, por los siguientes síntomas de alarma: sudor frío, vértigo, obnubilación, náuseas, decoloración de la piel y disnea.

Pueden presentarse, además, edemas faciales, prurito, sensación opresiva en la región precordial, taquicardia y sensación de frialdad en brazos y piernas (descenso crítico de la presión arterial). Estos síntomas pueden aparecer también hasta una hora después de la inyección. Cuando existe fiebre anormalmente elevada (hiperpirexia) o se administra demasiado rápidamente la inyección, puede producirse, en dependencia de la dosis, un descenso crítico de la presión arterial sin otros síntomas de un estado de shock; deben iniciarse inmediatamente las medidas estándar para el tratamiento del shock anafiláctico.

El otro efecto no deseado importante, la agranulocitosis, se manifiesta por fiebre alta, calofríos, dolor de garganta, molestias de la deglución, inflamación en la región bucal, nasofaríngea, así como genital o anal. La inflamación de los ganglios linfáticos y del brazo es escasa o inexistente. La velocidad de sedimentación glomerular está muy acelerada, los granulocitos se encuentran muy disminuidos o faltan completamente, y la mayoría de las veces son normales los valores correspondientes a la hemoglobina y a los eritrocitos. Para su curación es decisivo suprimir inmediatamente el tratamiento. Por lo tanto, cuando se presenta un empeoramiento inesperado del estado general, cuando la fiebre no cede o vuelve a presentarse, cuando aparecen trastornos dolorosos de las mucosas, especialmente en la zona bucal, nasal o faríngea es imprescindible suprimir inmediatamente Metamizol, sin esperar los resultados de las pruebas de laboratorio.

La trombocitopenia se pone de manifiesto por un aumento de la tendencia a la hemorragia o por hemorragias puntiformes en piel y mucosas. En casos aislados, sobre todo cuando existen afecciones renales previas (conocidas mediante el anamnesis), o en caso de sobredosificación, se observaron de forma pasajera trastornos renales con oliguria o anuria, proteinuria y nefritis intersticial.

Además pueden presentarse también otros efectos no deseados, reacciones de hipersensibilidad.

Estas pueden afectar la piel, la conjuntiva y la mucosa nasofaríngea (erupciones urticarianas o erupción fija por drogas, esta última caracterizada por erupción bullosa de la piel, con ampollas redondeadas, color violeta a rojo intenso, del tamaño de una moneda hasta del tamaño de la palma de una mano); en casos muy aislados reacciones graves en la piel con formación de ampollas, con posible amenaza para la vida acompañada casi siempre de compromiso de las mucosas (síndrome de Stevens-Johnson o de Lyell). De aparecer este tipo de reacciones en la piel se debe interrumpir la medicación de inmediato y consultar con un médico. Dolor o reacción local en el lugar de inyección son posibles, pueden incluir en ocasiones inflamación de los vasos (flebitis). En los pacientes predispuestos pueden presentarse ataques de asma. Se debe consultar el médico si se nota algún efecto secundario de los descritos o cualquier cambio inesperado.

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

**INCOMPATIBILIDAD**

**VIADIL® Compuesto** no debe asociarse con fármacos anticolinérgicos o que posean efectos anticolinérgicos, con gastroquinéticos y tampoco con otros medicamentos analgésicos antiinflamatorios ni con otros fármacos potencialmente mielodepresores.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Las siguientes interacciones han sido seleccionadas en base a su potencial significado clínico.

**1.- Posibles interacciones de Pargeverinax y la combinación con alguna de los siguientes fármacos.**

***Antiácidos o antidiarreicos adsorbentes.***

La administración simultánea de Pargeverina con estas sustancias podría reducir la absorción de esta última, reduciendo la efectividad terapéutica, por lo que es preferible que a la administración oral las separe un espacio de 2 a 3 horas.

***Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica.***

Tales como antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO); antihistamínicos H<sub>1</sub>, excepto astemizol, cetirizina; loratadina y terfenadina; quinidina; neurolépticos; benzotropina; beperidina; budizina; carbamazepina; clozapina; ciclizina; ciclobenzaprina; digoxina; disopiramida; dronabinol; etopropazina; loxapina; maprotilina; meclizina; olanzapina; oxibutinina; fenotiazina; pinozida; procainamida; prociclidina; tioxantenos; trihexifenidilo. En estos casos podría producirse una sumatoria de efectos, los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad dado que podrían instalarse problemas gastrointestinales, tales como íleo paralítico.

***Antimiasténicos:*** su empleo concurrente puede producir una reducción de la motilidad intestinal, por lo que se recomienda tener precaución. Si bien la atropina puede reducir o prevenir el efecto muscarínico, su empleo concurrente no es recomendable, no obstante ser los efectos muscarínicos los primeros signos de sobredosis de los antimiasténicos y por lo tanto la atropina los puede enmascarar impidiendo reconocer tempranamente una crisis colinérgica.

***Ciclopropano.*** No existe experiencia documentada con la asociación de este anestésico por lo que no se recomienda su uso concurrente.

***Haloperidol y Bromperidol.*** La efectividad antipsicótica de estos fármacos podría ser disminuida en pacientes esquizofrénicos.

***Ketoconazol.*** No existe experiencia documentada que Pargeverina pueda interferir la absorción del Ketoconazol, sin embargo, si es necesaria su administración, dejar pasar 2 horas desde la dosis de Ketoconazol y luego administrar Pargeverina.

***Metoclopramida.*** Su empleo concurrente puede antagonizar los efectos de la Pargeverina sobre la motilidad gastrointestinal.

***Analgésicos opioides (narcóticos).*** Su empleo concurrente puede inducir un incremento de los riesgos de una constipación severa, que puede llegar a un íleo paralítico, y/o retención urinaria.

***Cloruro de potasio.*** No existe información adecuada por lo que se recomienda su asociación.

***Test de secreción gástrica.*** Su empleo concurrente podría antagonizar los efectos de la pentagastrina y de la histamina en la evaluación de la secreción ácida gástrica, por lo que no sería recomendable administrarla en las 24 horas previas a la realización de este test.

***Alimentos.*** La absorción de Pargeverina no es modificada por los alimentos.

**2.- Interacciones reportadas para la Dipirona:**

***Alcohol.*** La administración conjunta con dipirona puede influenciarse mutuamente en cuanto a potenciar la toxicidad, por lo que debe evitarse su administración concomitante.

***Ciclosporina:*** En un tratamiento simultáneo con ciclosporina puede reducirse el efecto terapéutico de esta.

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

**Fenilbutazona:** su administración conjunta produce un descenso mutuo de la acción terapéutica.

**Clorpromazina:** El uso conjunto produce un aumento del efecto antipirético. Riesgo de hipotermia severa. En estos casos se recomienda el empleo de otro analgésico-antipirético.

**Los derivados de Cumarina(acenocumamol) y de la Indandiona:** La administración conjunta de cualquiera de estos productos con inhibidores de la agregación plaquetaria (dipirona, los salicilatos, la fenilbutazona, u otros derivados pirazolónicos(sulfipirazona) y otros AAINES), potencian el efecto anticoagulante y se produce un mayor riesgo latente de hemorragias. Por lo que es recomendable administrar con suma precaución, controlar más a menudo la coagulación y el monitoreo del paciente.

**Difenilhidantoína:** Es una droga anticonvulsivante que al ser administrada en forma concomitante con dipirona se genera un aumento de los niveles séricos de la Hidantoína, lo que produce una potenciación de la toxicidad de esta. Por lo que si se sospecha de una interacción de dipirona con la Difenilhidantoína(Fenitoína) es muy recomendable realizar una determinación sanguínea de la Fenitoína.

**Agentes antidiabéticos orales e insulina:** como se sabe los AAINES pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de estos medicamentos, debido a que las prostaglandinas están directamente involucradas en el mecanismo regulatorio del metabolismo de la glucosa y posiblemente los antidiabéticos orales son desplazados de las proteínas séricas; por lo que puede ser necesario un ajuste posológico de los hipoglicemiantes orales; La Glipisida y la Gliburida no son tan afectadas como el resto de los demás hipoglicemicantes, debido a que presentan una unión con características no iónicas a las proteínas séricas. Sin embargo, se recomienda el uso concomitante con bastante precaución.

#### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

##### **Algunas notas importantes**

- Cada dosis de **VIADIL® Compuesto inyectable**, está constituida por las ampollas I y II
- Con dosis de hasta 30 mg o mayores por día de **Pargeverina**, pueden aparecer sequedad bucal y constipación, que desaparecen al realizar un ajuste posológico
- La dosis individual de **Metamizol** puede administrarse hasta cuatro veces por día. La administración requiere de disponer de las condiciones básicas para el tratamiento del shock. La inyección debe efectuarse con la solución a temperatura corporal. La causa más frecuente del descenso crítico de la presión arterial y del shock es la excesiva velocidad de la inyección. Por lo tanto, la inyección intravenosa debe efectuarse lentamente (no más de 1 ml por minuto) con el paciente acostado, controlando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración. Debido a la sospecha de que el descenso de la presión arterial no alérgica sea dependiente de la dosis, la administración de más de 1 g de Metamizol requiere establecer muy rigurosamente su indicación. **VIADIL® Compuesto inyectable**, salvo indicación médica especial

##### **Adultos y jóvenes a partir de los 15 años:**

1 a 3 dosis diarias, indistintamente inyectadas por vía intravenosa (lenta) o intramuscular.

##### **Recomendaciones al momento de administrar VIADIL® Compuesto:**

Cada dosis está constituida por las ampollas numeradas I y II.

Utilizar una jeringa común de vidrio o plástico, con aguja para inyección I.M. o I.V..

Todo el material debe estar esterilizado.

Cargar en la misma jeringa una ampolla I y una ampolla II, puede aspirarse indistintamente primero el contenido de la ampolla I o el de la ampolla II.

Aplicar indistintamente por vía I.M. o I.V.(lenta), según indicación médica.

La inyección I.V. debe efectuarse en "bolo" (lenta) y no utilizando tubuladuras de perfusión.

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

*La técnica para abrir las ampollas OPC es la siguiente:*

- Tomar la ampolla para abrirla, como se hace habitualmente con las ampollas con cinta de color.
- Colocar la ampolla de modo que el punto de referencia quede de frente al operador.
- Hacer el movimiento de apertura hacia adelante, alejándose del cuerpo del operador, como es habitual al abrir las ampollas con cinta de color.

**SOBREDOSIFICACION**

No se conocen las manifestaciones clínicas de la sobredosis de **VIADIL® Compuesto**. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingestión, de la cantidad de droga ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el médico decidirá la realización o no del tratamiento de rescate: evacuación gástrica (emesis o lavado gástrico. Administración de carbón activado solo para las formas orales), control clínico estricto y un tratamiento de los posibles síntomas anticolinérgicos y medidas de soporte. La hemodiálisis posiblemente carezca de valor debido a la elevada unión a proteínas del Propinox.

**Por contener Metamizol:**

Si bien, los márgenes terapéuticos del Metamizol son amplios, no se recomienda sobrepasar una dosis de 6 gramos diarios, lo que equivale a 3 ampollas de 2 g cada una. Por otra parte, es importante mencionar que se puede producir un enrojecimiento ocasional de la orina que carece de importancia, y se debe a la eliminación de un metabolito inócuo, el ácido rubazónico. Esto es favorecido por orinas ácidas.

***Medidas de urgencia en caso de shock anafiláctico:***

Por lo general se recomiendan las siguientes medidas de urgencia; al presentarse los primeros síntomas (sudoración, náuseas, cianosis), se interrumpirá la inyección, dejando la aguja dentro de la vena o procurando un acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habituales, mantener la cabeza y la parte superior del cuerpo en posición baja, procurando mantener libres las vías respiratorias.

***Medidas medicamentosas de urgencia:***

*Administrar inmediatamente Epinefrina(Adrenulina)I.V. :* después de diluir 1 ml de una solución comercial habitual de Epinefrina al 1: 1.000 hasta 10 ml se inyecta primero lentamente 1 ml de esta solución(0,1 mg de Epinefrina), controlando el pulso y la presión arterial(vigilar los posibles trastornos del pulso , la presión arterial, y del ritmo cardíaco). La administración de Epinefrina puede repetirse. Administrar a continuación glucocorticoides I.V.: por ejemplo 250 mg a 1.000 mg de Metilprednisolona. La administración de glucocorticoides puede repetirse. Las dosificaciones recomendadas son válidas para un adulto de peso normal. En niños deben reducirse las dosis en relación al peso corporal. A continuación efectuar una sustitución de volumen I.V.: por ejemplo expansores del plasma, albúmina humana, solución electrolítica completa.

***Otras medidas terapéuticas:*** respiración artificial, inhalación de oxígeno, antihistamínicos.

Ante cualquier eventualidad de una intoxicación por **VIADIL® Compuesto**, se debe concurrir al establecimiento Hospitalario más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original, protegido del calor, la luz y la humedad a menos de 30 25°C

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. USP DI, 1997, pág.215- 231, 17<sup>th</sup> Edition .
2. Ortí E. Propinoxato. Estudio: Análisis de la unión a subpoblaciones de receptores muscarínicos del cobayo. Instituto de Farmacología y Toxicología. 1991; pág. 1-8.
3. Ortí E. R-164-Propinoxato. Estudio: Análisis de la inhibición de la unión de (<sup>3</sup>H) Verapamil al canal cálcico de músculo esquelético de cobayo. Instituto de Farmacología y Toxicología. 1992; pág. 1-7.
4. Silingardi C.A. , Pico J.C., y Baitrocchi R.L. Asoc. Arg. Farmac. Exp., XXI reunión Anual, 1989.
5. Levine R.R., y Birdsall N.J.M. Subtypes of Muscarinic Receptors IV. Trends Pharm. Sci 1989(Suppl)
6. Propinox(R-164). Acciones sobre el organismo. Departamento de Farmacología y Toxicología.LAPLEX S.A. Director Dr. J.C. Pico. Buenos Aires – Argentina
7. Anonymus. Pargerverine. USP Dictionary of USAN and International Drug Names 1998; 550-51
8. Araujo AR. Sertal(Propinox(Pargerverina)) 5 mg versus Sertal 10 mg en cólicos Intestinales Sanatorio Panamericano, Provincia de Buenos Aires. Argentina. 1987.
9. Laidlaw M.A. Ensayo clínico con la asociación Clonixinato de Lisina con Propin Oxifenil Mandelato de Dimetil Amino Etano por vía intramuscular en dolor cólico abdominal.Hopital Y.P.F. Capital Federal. Buenos Aires, Argentina, 1983
10. Fontan y Col. : Experiencia clínica con Clonixinato de Lisina 100 mg y Propin Oxifenil Mandelato de Dimetil Amino Etano 5 mg contra Dipirone 1.000 mg más Propin Oxifenil Mandelato de Dimetil Amino Etano 5 mg. , por vía intramuscular, en dolor cólico abdominal. Servicio de Gastroenterología. Hospital San Fernando, Argentina. 1983
11. Martindale The Extra Pharmacopoeia, pag. 39-40, 1996, 31<sup>th</sup> Edition
12. Anonymous. Methanesulfonic Acid. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985/86(vol.3 A):120 - 21
13. Vincent P.C. Drug – induced Aplastic Anaemia and Agranulocytosis. Incidence and Mechanisms. Drugs 31: 52 – 63(1986).
14. Original Contributions. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesic. JAMA 1996; 256: 1749 - 57
15. Vlahov, Bacaracheva N. Agranulocytosis and Dypirone. The Lancet 1989; (Vol. 2): 1215.
16. Martinez C. M.Sc. Evaluación Comparativa desde una perspectiva epidemiológica del impacto sobre La salud pública atribuido a la Dipirone. 1996
17. Bilbao J., Acosta M., Sabatini M., Experiencia clínico-terapéutica de un nuevo espasmo-analgésico inyectable Propinox(Pargerverina)-Metamizol. Hospital Durand.Buenos Aires Argentina
18. Camba M.E., Pesce M., Nasif H., Pardo R. Valoración clínica de un espasmolítico-analgésico.Servicio de Gastroenterología. Hospital Juan Fernández, buenos Aires. Argentina.
19. Pimenta A, Petrachi PR. Ensaio clínico de um novo espasmolítico e analgésico. Separata de O Médico 1971; n° 1034(Vol. LIX). Pág. 1-8.
20. Ferreira de Carvalho Requiya AF. Ensaio clínico de um novo espasmolítico e analgésico no tratamento de algumas afeccoes urológicas. Separata de Journal Do Médico, n°1540,(Vol.LXXX). pág. 441-4.1972
21. Rex N. Brogden. Pyrazolone Derivatives. Drugs 32(Suppl. 4): 60 – 70. 1986.
22. E. Zylber-Katz, L. Granit, and M.Levy. Plasma Protein Binding of Dipyrone Metabolites in Man. Eur. J. Clin. Pharmacol (1985) 29: 67 – 71.
23. E. Zylber-Katz, N.Linder, L. Grant, and M.Levy. Excretion of Dipyrone Metabolites in Human Breast Milk. Eur J. Clin. Pharmacol(1986) 30: 359 – 361.



**VIADIL COMPUESTO SOLUCIÓN INYECTABLE (DOSIS)  
FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**

---

24. E. Zylber-Katz, L. Granit, and M. Levy. Formation and excretion of dipyron metabolites in man. Eur J. Clin. Pharmacol(1992) 42: 187 – 191.
25. Muriel C., Ortiz P. et al. Efficacy of Two Different Intramuscular Doses of Dipyron in Acute Renal Colic. Meth Find Exp. Clin. Pharmacol 1993, 15(7): 465 - 469
26. Asmardi G. And Jamali F. Pharmacocinetics of dipyron in man; role of the administration route. Eur. J. Of Drug Metabol and Pharmacokinetics, 19985, Vol. 10, Nº 2, pág. 121 – 125.