



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-71913953-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-71913953-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PABLO CASSARA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DITRAL / DIPIRONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DIPIRONA 500 mg – JARABE, DIPIRONA 5 g/100 ml; aprobado por Certificado N° 44.749.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS PABLO CASSARA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DITRAL / DIPIRONA, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS, DIPIRONA 500 mg – JARABE, DIPIRONA 5 g/100 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: Comprimidos: IF-2022-114842193-APN-DERM#ANMAT – Jarabe: IF-2022-114842358-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: Comprimidos: IF-2022-114841879-APN-DERM#ANMAT – Jarabe: IF-2022-114842043-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.749, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-71913953-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.30 07:26:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.30 07:26:17 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

DITRAL
DIPIRONA 5 g / 100 ml
JARABE
VÍA ORAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
- Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- Utilice siempre DITRAL como su médico le ha indicado.
- Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
- Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

FÓRMULA

Cada 100 ml contiene

Dipirona	5,000	g
Azúcar	70,000	g
Sorbitol 70%	5,000	g
Acesulfame Potásico	0,350	g
Esencia de Frambuesa	0,303	g
Sodio Benzoato	0,300	g
Sodio Bisulfito	0,250	g
Sorbato de Potasio	0,150	g
EDTA Disódico	0,100	g
Hidróxido de Sodio	0,030	g
Sacarina Sódica	0,010	g
Eritrosina Sódica	0,002	g
Agua Purificada c.s.p.	100,0	ml

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.

Contenido del prospecto:

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre DITRAL?
2. ¿Qué es DITRAL y para que se utiliza?
3. ¿Qué es lo que debo saber antes de usar DITRAL?
4. ¿Como debo tomar o usar DITRAL?
5. Posibles efectos adversos
6. Como debo conservar y mantener DITRAL
7. Sobredosificación
8. Presentaciones
9. Información Adicional

1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE DITRAL?

DITRAL
Jarabe
Proyecto de Información para el Paciente

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
IRUNO E. BARSANTI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECCION TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE C.N.I. 7.613.588

Deberá suspender inmediatamente el uso de DITRAL y consultar al médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con la neutropenia, pancitopenia, discrasias sanguíneas ocurrieran:

- Fiebre
- Escalofríos
- Dolor de garganta
- Úlceras en la cavidad oral
- Malestar general
- Infección
- Hematomas
- Sangrado
- Palidez
- Erupción cutánea progresiva con ampollas y lesiones de la mucosa
- Hipotensión

2. ¿QUÉ ES DITRAL Y PARA QUE SE UTILIZA?

DITRAL, es un Analgésico, Antipirético. Se utiliza para la fiebre y el dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos.

3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR DITRAL?

No use DITRAL, si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la **Dipirona** o a otras pirazolonas (por ej., fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) o a pirazolidinas (por ej. fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye por ejemplo agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias.
- No usar en infantes menores de 3 meses de edad o de menores de 5 Kg de peso corporal (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar dipirona en estos niños)
- Posee función deteriorada de la médula ósea (por ej. después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Ha tenido broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. Urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno.
- Es alérgico a alguno de los excipientes.
- Posee porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Posee deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemolisis).
- Si tiene la función renal o hepática disminuida.
- Si padece síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo de urticaria-angioedema, asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales, urticaria crónica o también si es intolerante a colorantes y/o conservantes o al alcohol, ya que el riesgo de posibles reacciones alérgicas graves es mayor.
- En caso de padecer reacción alérgica, usted debe concurrir al hospital más cercano para recibir el tratamiento adecuado.

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda no administrar el medicamento durante el primer y último trimestre del embarazo. En el segundo trimestre sólo se utilizará una vez el médico haya valorado el balance beneficio/riesgo.

Los metabolitos de Dipirona son excretados en la leche materna, por lo que se debe evitar la lactancia durante las 48 horas después de su administración.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta médica.

Si se administra dipirona, también denominada metamizol, juntamente con ciclosporina, puede reducir los niveles en sangre de ciclosporina y por lo tanto éstos se deben medir con regularidad. Informe a su médico si está recibiendo metotrexato dado que debe evitarse esta combinación por presentar toxicidad en la sangre, sobre todo en edad avanzada.

DITRAL puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente, por lo que se debe tener precaución.

La dipirona puede causar una reducción de las concentraciones en sangre de los medicamentos como Efavirenz (Usado en el tratamiento del VIH/SIDA) o Bupropión (usado para el tratamiento de la depresión). Por lo tanto, se recomienda tener precaución.

Riesgo de asociar con alcohol. Riesgo de asociar con anticoagulantes.

Se ha reportado interferencia con pruebas de laboratorio, que utilizan reacciones similares a Trinder / tipo Trinder (por ejemplo, ensayos para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan dipirona.

Conducción y uso de máquinas

Aunque no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción, a las dosis más altas, dentro de las recomendadas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

4. ¿COMO DEBO UTILIZAR DITRAL?

Utilice siempre DITRAL como su médico le ha indicado.

Las dosis individuales para adultos están entre 8 a 16 mg/kg de peso corporal,

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

Debe consultar a su médico si no está seguro.

Consulte a su médico si tiene dudas.

Si olvidó tomar DITRAL

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No duplique la dosis de DITRAL. Siempre consulte a su médico.

5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

A. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con manifestaciones cutáneas o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), dificultad para respirar (Disnea) y – con menor frecuencia – problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, alteraciones del ritmo cardíaco, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y shock circulatorio.

En pacientes con **síndrome de asma a analgésicos**, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

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 – reacciones cutáneas ampollosas muy graves (Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell) (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Reacciones hipotensivas aisladas

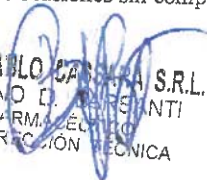
D. TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO

Anemia aplásica, disminución grave del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) y disminución de las células sanguíneas (pancitopenia), incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia.

Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

DITRAL
Jarabé

Proyecto de Información para el Paciente


LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO D. CASARINI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, si Ud. está tomando antibióticos concomitantemente los signos típicos de disminución de glóbulos blancos (agranulocitosis) pueden ser mínimos. El análisis clínico de eritrosedimentación se eleva significativamente

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 en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Muy raramente, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, puede ocurrir alteración del funcionamiento de los riñones con disminución o supresión de la cantidad de orina, aumento de la eliminación de proteínas en la orina y/o inflamación del riñón (*nefritis intersticial aguda*).

F. TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

G. TRASTORNOS CARDÍACOS

Trastornos cardíacos y síndrome de Kounis (una condición que se presenta con *alteraciones cardíacas y reacciones alérgicas con peligro de vida*).

H. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado previo.

6. ¿COMO DEBO CONSERVAR Y MANTENER DITRAL?

Conservar a temperatura ambiente.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

Recomendaciones:

No utilizar si los envases no están intacto

7. SOBREDOSIFICACIÓN

Si tomó más que la dosis prescrita

Síntomas

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia).

Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA, LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO.

8. PRESENTACIONES

Jarabe:

Caja conteniendo un frasco con 70, 90, 120 y 200 ml

Caja conteniendo 12, 24 y 48 frascos con 90 y 120 ml

Caja conteniendo 6 y 12 frascos con 200 ml, uso exclusivo hospitalario

Caja conteniendo 56 frascos con 70 ml, uso exclusivo hospitalario

9. INFORMACION ADICIONAL

DITRAL
Jarabe

Proyecto de Información para el Paciente


LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO D. CASSARA
FARMACÉUTICO
Co-DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.


JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

Fórmula

Cada 100 ml de jarabe contiene: Dipirona 5,00 g
Excipientes: EDTA Disódico 0,10 g – Eritrosina Sódica 0,002 g – Hidróxido de Sodio 0,03 g – Sacarina Sódica 0,01 g – Sodio Benzoato 0,30 g – Sodio Bisulfito 0,25 g – Sorbato de Potasio 0,15 g – Sorbitol 70% 5,00 g – Acesulfame Potásico 0,35 g – Azúcar 70 g – Esencia de Frambuesa 0,303 g – Agua Purificada c.s.p 100 ml

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE

Este folleto resume la información más importante de DITRAL, para más información y ante cualquier duda **CONSULTE CON SU MÉDICO.**

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar/usar DITRAL hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome DITRAL luego de la fecha de vencimiento.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico. Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 44.749

Elaborado en:
LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096 - C1408GBV- CABA


Director Técnico
FEDERICO ERNESTO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

Ante la eventualidad de una exposición accidental concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

- *Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*
- *Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777*
- *Hospital Gral. de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115 // 4363-2100/2200*

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la fecha que está en la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Fecha de actualización del Prospecto: / /


LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO DI MARSANTI
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA


LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-71913953- CASSARA - Inf pacientes jarabe - Certificado N44.749.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 07:09:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 07:10:19 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

DITRAL
DIPIRONA 500 mg / comprimido
COMPRIMIDOS
VÍA ORAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
- Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- Utilice siempre DITRAL como su médico le ha indicado.
- Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
- Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Dipirona	500,0 mg
Celulosa microcristalina	60,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
Povidóna	24,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	8,0 mg

Contenido:

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre DITRAL?
2. ¿Qué es DITRAL y para que se utiliza?
3. ¿Qué es lo que debo saber antes de usar este DITRAL?
4. ¿Cómo debo tomar o usar DITRAL?
5. Posibles efectos adversos
6. Como debo conservar y mantener DITRAL
7. Sobredosificación
8. Presentaciones
9. Información Adicional

1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE DITRAL?

Deberá suspender inmediatamente el uso de DITRAL y consultar al médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con la neutropenia, pancitopenia, discrasias sanguíneas ocurrieran:

- Fiebre
- Escalofríos
- Dolor de garganta
- Úlceras en la cavidad oral
- Malestar general
- Infección

- Hematomas
- Sangrado
- Palidez
- Erupción cutánea progresiva con ampollas y lesiones de la mucosa
- Hipotensión

2. ¿QUÉ ES DITRAL Y PARA QUE SE UTILIZA?

DITRAL, es un Analgésico, Antipirético. Se utiliza para la fiebre y el dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos.

3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR DITRAL?

No use **DITRAL**, si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la **Dipirona** o a otras pirazononas (por ej., fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) o a pirazolidinas (por ej. fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye por ejemplo agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias.
- No administrar pacientes menores a 15 años de edad (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar Dipirona en estos pacientes)

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico si:

- Posee función deteriorada de la médula ósea (por ej. después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Ha tenido broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. Urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno.
- Es alérgico a alguno de los excipientes.
- Posee porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Tiene deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Si tiene la función renal o hepática disminuida.
- Si padece síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo de urticaria-angioedema, asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales, urticaria crónica o también si es intolerante a colorantes y/o conservantes o al alcohol, ya que el riesgo de posibles reacciones alérgicas graves es mayor.
- En caso de padecer reacción alérgica, usted debe concurrir al hospital más cercano para recibir el tratamiento adecuado.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda no administrar el medicamento durante el primer y último trimestre del embarazo. En el segundo trimestre sólo se utilizará una vez el médico haya valorado el balance beneficio/riesgo.

Los metabolitos de Dipirona son excretados en la leche materna, por lo que se debe evitar la lactancia durante las 48 horas después de su administración.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

Si se administra dipirona, también denominada metamizol, juntamente con ciclosporina, puede reducir los niveles en sangre de ciclosporina y por lo tanto éstos se deben medir con regularidad.

Informe a su médico si está recibiendo metotrexato dado que debe evitarse esta combinación por presentar toxicidad en la sangre, sobre todo en edad avanzada.

DITRAL puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente, por lo que se debe tener precaución.

La dipirona puede causar una reducción de las concentraciones en sangre de los medicamentos como Efavirenz (Usado en el tratamiento del VIH/SIDA) o Bupropión (usado para el tratamiento de la depresión). Por lo tanto, se recomienda tener precaución.

Riesgo de asociar con alcohol. Riesgo de asociar con anticoagulantes.

Se ha reportado interferencia con pruebas de laboratorio, que utilizan reacciones similares a Trinder / tipo Trinder (por ejemplo, ensayos para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan dipirona.

Conducción y uso de máquinas

Aunque no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción, a las dosis más altas, dentro de las recomendadas, debe tenerse en cuenta que estas capacidades pueden verse afectadas y se debe evitar utilizar máquinas, conducir vehículos u otras actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

4. ¿COMO DEBO UTILIZAR DITRAL?

La vía de administración de este producto es oral.

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

Utilice siempre DITRAL como su médico le ha indicado, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con DITRAL

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de DITRAL sin consultar primero con su médico.

Si olvidó tomar DITRAL

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No duplique la dosis de DITRAL. Siempre consulte a su médico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA, LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO.

5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

A. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con manifestaciones cutáneas o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), dificultad para respirar (Disnea) y – con menor frecuencia – problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, alteraciones del ritmo cardíaco, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y shock circulatorio.

En pacientes con **síndrome de asma a analgésicos**, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

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 – reacciones cutáneas ampollosas muy graves (Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell) (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Reacciones hipotensivas aisladas.

D. TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO

Anemia aplásica, disminución grave del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) y disminución de las células sanguíneas (pancitopenia), incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia.

Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ej., orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o

recurrente). Sin embargo, si Ud. está tomando antibióticos concomitantemente los signos típicos de disminución de glóbulos blancos (agranulocitosis) pueden ser mínimos. El análisis clínico de eritrosedimentación se eleva significativamente. 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 en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Muy raramente, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, puede ocurrir alteración del funcionamiento de los riñones con disminución o supresión de la cantidad de orina, aumento de la eliminación de proteínas en la orina y/o inflamación del riñón (*nefritis intersticial aguda*).

F. TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

G. TRASTORNOS CARDÍACOS

Trastornos cardíacos y síndrome de Kounis (una condición que se presenta con *alteraciones cardíacas y reacciones alérgicas con peligro de vida*).

H. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado previo.

6. ¿COMO DEBO CONSERVAR Y MANTENER DITRAL?

Conservar a temperatura ambiente.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

Recomendaciones:

No utilizar si los envases no están intactos.

7. SOBREDOSIFICACIÓN

Si tomó más que la dosis prescrita

Síntomas

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia).

Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

8. PRESENTACIONES

Comprimidos: envases con 10, 20, 100, 500, 700 y 1000 comprimidos.

Siendo la presentación de 100 para uso exclusivo hospitalario.

NO utilizar si la lámina que los protege no está intacta.

9. INFORMACION ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido contiene: Dipirona 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 60,0 mg, Almidón de maíz 50,0 mg, Povidona 24,0 mg, Estearato de magnesio 8,0 mg, Lauril Sulfato de Sodio 8,0 mg.

Leyendas Finales

Este folleto resume la información más importante de DITRAL, para más información y ante cualquier duda **CONSULTE CON SU MÉDICO.**

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar/usar DITRAL hasta el último día del mes indicado en el envase. No

tome no tome DITRAL luego de la fecha de vencimiento.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico. Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 44.749

Elaborado en:
LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096 - C1408GBV- CABA

Director Técnico
FEDERICO ERNESTO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

Ante la eventualidad de una exposición accidental concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777
- Hospital Gral. de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115 // 4363-2100/2200

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la fecha que está en la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-71913953- CASSARA - Inf pacientes Comprimidos - Certificado N44.749.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 07:07:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 07:08:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DITRAL
DIPIRONA 5 g / 100 ml
JARABE
VÍA ORAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada 100 ml contiene:

Dipirona	5,000	g
Azúcar	70,000	g
Sorbitol 70%	5,000	g
Acesulfame Potásico	0,350	g
Esencia de Frambuesa	0,303	g
Sodio Benzoato	0,300	g
Sodio Bisulfito	0,250	g
Sorbato de Potasio	0,150	g
EDTA Disódico	0,100	g
Hidróxido de Sodio	0,030	g
Sacarina Sódica	0,010	g
Eritrosina Sódica	0,002	g
Agua Purificada c.s.p.	100,0	ml

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antipirético
Código ATC: N02BB02

INDICACIONES

DITRAL / Dipirona - Jarabe, está indicado para fiebre y dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

MECANISMO DE ACCIÓN/FARMACODINAMIA

Dipirona, el ingrediente activo de Ditrál, es un analgésico de pirazolona no narcótico con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no ha sido investigado aún completamente. Algunos datos indican que la Dipirona y su principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) podrían tener un mecanismo de acción combinado central y periférico. A dosis supratrapéuticas se puede lograr un efecto antiflogístico que puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral, Dipirona se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico al principal metabolito, 4-metilaminoantipirina, (4-MAA), que se absorbe fácilmente. Después de la ingesta oral, dipirona se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad absoluta de 4-MAA para las tabletas fue del 85%-93%. Los valores medios de t_{max} fueron de 1.2 a 2 horas para la administración oral. No existe un efecto relevante de la ingesta concomitante de alimentos sobre la farmacocinética de dipirona.


Distribución

El grado de la unión a proteínas plasmáticas es 58% para 4-MAA. Los metabolitos adicionales de dipirona se unen a proteínas plasmáticas en la siguiente medida: 4-amino-antipirina a 48%, 4-formilaminoantipirina a 18% y 4-acetilaminoantipirina a 14%. Dipirona puede pasar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche materna de las madres lactantes.

Metabolismo

El metabolito principal de dipirona, 4-MAA, se metaboliza adicionalmente en el hígado por oxidación y desmetilación seguida de acetilación. Los principales metabolitos de dipirona son 4-metilaminoantipirina (4-

DITRAL
Jarabe
Proyecto de Prospecto


LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO B. CASANTI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.


JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I 7.613.588

MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El examen de los cuatro principales metabolitos de dipirona muestra que el efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio de dipirona se puede atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA.

Eliminación

En hombres sanos, después de la administración oral, más del 90% de la dosis se excreta en la orina dentro de los 7 días. La vida media de eliminación de dipirona radiomarcada es de aproximadamente 10 horas. Para 4-MAA, las vidas medias de eliminación terminal que siguen diferentes rutas de administración van desde 2.5 +- 0.06 a 3.2 +- 0.8 horas mientras para los otros metabolitos principales, la vida media de eliminación es de 3.7 a 11.2 horas.

Linealidad/No linealidad

Todos los metabolitos de dipirona muestran farmacocinética no lineal. Se desconoce la relevancia clínica del fenómeno. Durante un tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos es de menor importancia.

Población especial

Ancianos

En los voluntarios ancianos sanos, vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente más larga y el aclaramiento de 4-MAA significativamente más bajo que en sujetos jóvenes.

Pediátrico

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las vidas medias de eliminación de 4-MAA y 4-FAA aumentaron a aproximadamente 3 veces. Por lo tanto, se deben evitar altas dosis en individuos con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) se reduce. Por lo tanto, se deben evitar altas dosis en personas con insuficiencia renal.

INFORMACION DE SEGURIDAD NO CLÍNICA

Toxicidad a dosis repetidas

Se han realizado estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en roedores y no roedores. La toxicidad oral aguda es baja con valores LD50 entre 3127-4351 mg/kg para ratones y ratas. Hubo una buena tolerancia gástrica; las erosiones solo ocurrieron en ratas que recibieron 1000 mg/kg. La toxicidad gastrointestinal también puede aparecer en pacientes con sobredosis. Los signos de toxicidad fueron inicialmente taquipnea y luego sedación y analgesia. Los animales tratados con dosis letales premortalmente desarrollaron convulsiones.

Se realizaron estudios crónicos (6 meses) de toxicidad oral en ratas (100, 300 o 900 mg/kg/día) y perros (30, 100, 300 o 600 mg/kg/día). En perros, se informaron vómitos ocasionales a 100 mg/kg y aumento de la salivación después de 300 mg/kg hacia arriba. El aumento de peso corporal disminuyó en ratas después de 900 mg/kg y en perros después de 600 mg/kg. Se observó una coloración roja de la orina en ambas especies en las dosis más altas. Se observó un aumento en los cuerpos de Heinz y reticulocitosis en ratas después de 900 mg/kg y en perros después de 300 y 600 mg/kg. Después de 600 mg/kg, se registró una disminución en eritrocitos, hemoglobina y leucocitos en perros. Aparte de la siderosis en el hígado canino, atribuida a la destrucción de eritrocitos, no se observó cambio morfológico.

Genotoxicidad

No se presentó evidencia de genotoxicidad in-vitro y en-vivo

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas (1000 o 3000 ppm) y ratones (400, 1000 o 2500 ppm), no hubo signos que sugirieran potencial tumorigénico de dipirona. Además, no se observó potencial tumorigénico cuando las ratas recibieron concomitantemente 1000 o 3000 ppm de dipirona en la alimentación y 1000 ppm de nitrito sódico en el agua potable.

En un estudio de carcinogénesis transplacentaria, las ratas gestantes recibieron 500 mg/kg de dipirona por sonda y 1000 ppm de nitrito de sodio en el agua potable. No hubo efecto carcinogénico transplacentario.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo En un estudio de fertilidad oral en ratas (100, 250 o 625 mg/kg/día) no se observó influencia en la fertilidad de la generación F1 y no se observó cambio en la generación F2.

En un estudio de teratogenicidad en ratas (100, 400 y 800 mg/kg/día) se informó una disminución en el número de fetos y una ligera reducción en el peso medio de las crías con la dosis más alta. No hubo malformaciones.

En un estudio de teratogenicidad en conejos (25, 100 o 400 mg/kg/día), el curso del desarrollo del peso corporal de las presas mostró un ligero aplanamiento con la dosis más alta.

Con 100 y 400 mg/kg, se redujo el número de descendientes. No hubo malformaciones.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En principio, deben ser elegidas las dosis más bajas para controlar la fiebre y el dolor. Si el dolor persiste o empeora debe consultar a su médico para investigar la causa de los síntomas. Este medicamento no debe ser usado por un periodo de tiempo prolongado o a dosis altas sin la prescripción de un médico o dentista. En caso de usar por un periodo de tiempo prolongado, se debe realizar monitoreo sanguíneo (incluido el recuento sanguíneo diferencial).

La dosificación y la ruta de administración dependen del efecto analgésico buscado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para lograr una analgesia satisfactoria.

a) Para administración oral, las dosis individuales para adultos están entre 8 a 16 mg/kg de peso corporal
b) Para el tratamiento de la fiebre en niños, habitualmente es suficiente la dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

c) 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 incluida a continuación.

(ver tabla a continuación)

Tabla con las dosis individuales y las dosis máximas diarias recomendadas para cada grupo de edad y peso:

Peso (Kg)	Edad (años)	Dosis jarabe (ml)
	Adultos y adolescentes desde los 15 años	Dosis Individual: 10,0 ml a 20,0 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 20,0 ml
46 - 53	Aprox. 13 - 14	Dosis Individual: 8,75 ml a 17,5 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 17,5 ml
31 - 45	Aprox. 10 - 12	Dosis Individual: 7,5 ml a 15,0 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 15,0 ml
24 - 30	Aprox. 7 - 9	Dosis Individual: 5,0 ml a 10,0 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 10,0 ml
16 - 23	Aprox. 4 - 6	Dosis Individual: 3,75 ml a 7,5 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 7,5 ml
9 - 15	Aprox. 1 - 3	Dosis Individual: 2,5 ml a 5,0 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 5,0 ml
5 - 8	Aprox. 3 - 11 meses	Dosis Individual: 1,25 ml a 2,5 ml Dosis Diaria máxima: 4 x 2,5 ml

d) 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.

e) En pacientes mayores y pacientes con condiciones deficitarias de salud general, debe considerarse la posibilidad de deterioro de las funciones renal y hepática.

f) Se recomienda que los pacientes diabéticos ingieran comprimidos o gotas en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml equivalen a 3,6 g de glucosa.

Se debe administrar Dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los casos que abastecen al cerebro. Se recomienda evitar altas dosis de Dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

POBLACIONES ESPECIALES

- **Pacientes ancianos:** la dosis debe reducirse en pacientes de edad avanzada, ya que la eliminación de los metabolitos de dipirona puede retrasarse.
- **Insuficiencia hepática:** como la velocidad de eliminación se reduce en presencia de una función hepática alterada, deben evitarse dosis altas repetidas. No es necesario reducir la dosis si el producto solo se usa por un corto tiempo. No hay experiencia con el uso a largo plazo.
- **Insuficiencia renal:** la dosis debe reducirse para los pacientes con alteración del estado general y deterioro del aclaramiento de creatinina, ya que la eliminación de los metabolitos de dipirona puede retrasarse. Como la velocidad de eliminación se reduce en presencia de insuficiencia renal, se deben evitar dosis altas repetidas. No es necesario reducir la dosis si el producto solo se usa por un corto tiempo. No hay experiencia con el uso a largo plazo.

CONTRAINDICACIONES:

Ditral no debe usarse en pacientes con:

- Alergia a Dipirona o a otras pirazonas (por ej. fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye, por ejemplo, agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias.
- Función deteriorada de la médula ósea (por ej. después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético
- Pacientes en los que se conoce el desarrollo de broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno
- Alergia a alguno de los excipientes
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria)
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemolisis)
- Infantes menores de 3 meses de edad o de menos de 5 Kg de peso corporal (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar Dipirona en estos niños)
- No administrar en pacientes con hemodinámica inestable.

Respecto del embarazo, ver "Embarazo"

Respecto del amamantamiento, ver "Lactancia".

ADVERTENCIAS:

La **agranulocitosis** inducida por Dipirona es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura aproximadamente una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas con riesgo de vida e incluso ser fatales. No son dosis dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Se debe advertir a todos los pacientes que deben suspender inmediatamente la medicación y consultar a su médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con la neutropenia ocurrieran: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, úlceras en la cavidad oral. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³), el tratamiento debe discontinuarse de inmediato, indicándose a la brevedad un recuento de células sanguíneas con monitoreo del mismo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia:

En caso de pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y el hemograma completo debe ser monitoreado hasta que se normalice.

Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de discrasias sanguíneas (como malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras se encuentren bajo tratamiento con Dipirona.

Shock anafiláctico:

Estas reacciones ocurren principalmente en pacientes sensibles. Por esto, se debe prescribir Dipirona con precaución en pacientes asmáticos o atópicos (ver la sección de contraindicaciones)

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

Reacciones cutáneas severas:

Han sido reportadas reacciones cutáneas que amenazan la vida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de Dipirona. Si los síntomas o signos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (tales como erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se desarrollan, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Dipirona y no debe volver a iniciarse en ningún momento.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca en busca de reacciones cutáneas, especialmente en las primeras semanas de tratamiento.
Riesgo de hipotensión.

PRECAUCIONES:

Reacciones anafilácticas/anafilactoides:

En particular, los siguientes pacientes presentan un riesgo especial de presentar reacciones anafilactoides severas posiblemente relacionadas a Dipirona (ver sección de Contraindicaciones):

-Pacientes con asma bronquial, especialmente aquellos con rinosinusitis poliposa concomitante.

-Pacientes con urticaria crónica

-Pacientes con intolerancia al alcohol: es decir, pacientes que reaccionan aún a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y enrojecimiento pronunciado de la cara. La intolerancia al alcohol podría ser indicativa de síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado.

-Pacientes con intolerancia a colorantes (por ej. tartrazina) o a conservantes (por ej. benzoatos)

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

Los pacientes que muestran una reacción anafiláctica u otra reacción inmunológica a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos también corren un alto riesgo de responder de manera similar a DITRAL.

Reacciones hipotensivas aisladas:

La administración de Dipirona podría causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también "Reacciones adversas"). Para evitar reacciones hipotensivas severas de este tipo:

-La administración endovenosa debe realizarse lentamente.

-Estabilizar hemodinámicamente a los pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente.

-Se debe tener cuidado en pacientes con fiebre elevada.

En tales pacientes, la indicación de Dipirona debe determinarse con cuidado especial y, si DIPIRONA 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".

Se debe administrar Dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los vasos que abastecen al cerebro. Para más información, ver "Posología y Administración". Se recomienda evitar altas dosis de Dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilización de maquinarias:

Este medicamento puede afectar las reacciones, las capacidades para conducir automóviles, utilizar maquinarias y para realizar tareas peligrosas.

INTERACCIONES

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

El agregado de Dipirona al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, esta combinación debe ser evitada.

Junto con el alcohol, pueden potenciarse los efectos tanto de éste, como del fármaco.

Riesgo de asociar con anticoagulantes:

Dipirona puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman aspirina de baja dosis para cardio protección.

Dipirona puede causar una reducción en las concentraciones sanguíneas de Bupropión. Por lo tanto se recomienda precaución a la Dipirona y el bupropión cuando se utiliza simultáneamente.

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

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

Pero, sin embargo, DITRAL no debe ser usada durante los últimos tres meses de embarazo. Se debe a que, aunque la Dipirona es solo un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no se pueden excluir la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso ni las complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria (tanto materna como neonatal)

Lactancia: Los metabolitos de la Dipirona se excretan en la leche materna.

No se podrá amamantar durante y hasta 48 horas después de la administración de DITRAL.

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 las dosis más altas, se debe tener en cuenta que la capacidad de concentración y reacción podría estar deteriorada y así constituir un riesgo en situaciones donde es de importancia especial (por ej. operar vehículos o maquinarias), particularmente cuando se ha consumido alcohol.

Mutagenicidad: Están descriptos tanto resultados positivos como negativos en la literatura. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* no indicaron potencial mutagénico.

Carcinogénesis: Estudios a lo largo de la vida en ratas y ratones NMR no mostraron efectos carcinogénicos.

Teratogenicidad: Estudios en ratas y conejos no indicaron potencial teratogénico.

Empieo en insuficientes hepáticos o renales: Es conveniente no utilizar dosis altas. Se observó un aumento de la vida media de algunos metabolitos en pacientes con cirrosis hepática. No hay estudios *in extenso* en pacientes con deterioro renal. Ver "Farmacocinética" y "Posología/Dosificación-forma de Administración"

REACIONES ADVERSAS:

A. TRASTORNOS del SISTEMA INMUNOLOGICO

La Dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal.

Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

A.1 Aplicables a todas las formulaciones

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y -con menor frecuencia- problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y shock circulatorio.

En pacientes con síndrome de asma a analgésicos, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS de la PIEL y del TEJIDO SUBCUTÁNEO:

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 (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Reacciones hipotensivas aisladas.

D. TRASTORNOS del SISTEMA SANGUINEO y LINFATICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia. Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias y de las mucosas (por ej. orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con antibióticos, los signos típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos. La tasa de sedimentación de los eritrocitos se incrementa significativamente, mientras que habitualmente, el agrandamiento de los nódulos linfáticos no se produce o es escaso. Entre los signos típicos de trombocitopenia se incluyen el aumento de la tendencia a hemorragias y a la aparición de petequias en la piel y en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES y URINARIOS

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.

F. TRASTORNOS GENERALES y del SITIO de ADMINISTRACION

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

G. TRASTORNOS CARDIACOS

Síndrome de Kounis.

H. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas:

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej. debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia). Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

Tratamiento:

No se conoce antídoto específico para la Dipirona. Si la ingestión ha sido reciente, tratar de limitar una mayor absorción sistémica del ingrediente activo con medidas primarias de detoxificación (por ej. lavado gástrico) o con medidas destinada a reducir la absorción (por ej. carbón activado). El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede ser eliminado por hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración plasmática.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LO CENTROS DE TOXICOLOGIA

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Gral. de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115 // 4363-2100/2200

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO

Se ha reportado la interferencia con pruebas de laboratorio que utilizan reacciones similares a Trinder / tipo Trinder (por ejemplo, ensayos para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol, HDL y ácido úrico) en pacientes que usan dipirona.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico. Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo

PRESENTACIONES:

Jarabe:

DITRAL
Jarabe
Proyecto de Prospecto

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO DE BARSANTI
FARMA DEL NICO
COORDINACION TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

Pág. 7 de 8

- Caja conteniendo 12, 24 y 48 frascos con 90 y 120 ml
- Caja conteniendo 6 y 12 frascos con 200 ml, uso exclusivo hospitalario
- Caja conteniendo 56 frascos con 70 ml, uso exclusivo hospitalario

CONDICIONES de CONSERVACION y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO PUEDE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.
NO UTILIZAR SI LA TAPA NO ESTA INTACTA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 44.749

Elaborado en
LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096 - C1408GBV- Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: **FEDERICO ERNESTO MONTES DE OCA**
FARMACÉUTICO

Fecha de actualización del Prospecto: / /

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO D. BLASANTI
FARMACÉUTICO
Co-DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-71913953- CASSARA - Prospectos Jarabe - Certificado N44.749

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 07:13:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 07:13:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DITRAL
DIPIRONA 500 mg / comprimido

COMPRIMIDOS
VÍA ORAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene:

Dipirona	500,0 mg
Celulosa microcristalina	60,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
Povidona	24,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	8,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antipirético
Código ATC: N02BB02

INDICACIONES

DITRAL / Dipirona - Comprimidos, está indicado para fiebre y dolor severo o resistente que no responde a otros medicamentos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

MECANISMO DE ACCIÓN/FARMACODINAMIA

Dipirona, (también conocida como "Metamizole"), es un derivado no narcótico de pirazolona. Tiene efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no ha sido investigado aun completamente. Algunos datos indican que la Dipirona y su principal metabolito (4-N-metilaminoantipirina) podrían tener un mecanismo de acción combinado central y periférico.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La farmacocinética de la Dipirona y sus metabolitos aún está incompletamente investigada, pero la información que a continuación se detalla ya puede suministrarse.

Después de la administración oral, Dipirona se hidroliza completamente a su fracción activa, la 4-metilaminoantipirina, (MAA). La biodisponibilidad absoluta de la MAA es de aproximadamente 90%. 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 ABC ("Área bajo la curva") de la AA constituyen aproximadamente el 25% del ABC de la MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-formilaminoantipirina (FAA) parecen no tener efecto clínico. Se observa una farmacocinética no lineal para todos los metabolitos. Son necesarios más estudios antes de poder emitir una conclusión sobre el significado clínico de este hallazgo. En el caso de tratamientos cortos, la acumulación de metabolitos es de poca relevancia clínica.

El grado de unión a proteínas es 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA y 14% para AAA.

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, un (38 +/-13) ml/min para AA, un (61 +/-8) ml/min para AAA y (49 +/-5) ml/min para FAA. Las respectivas vida-media plasmáticas fueron (2,75 +/-0,5) horas para MAA, un (3,7 +/-1,3) horas para AA, un (9,5 +/-1,5) horas para AAA y (11,2 +/-1,5) horas para FAA.

En los ancianos, la exposición (ABC) 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 *in 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/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administrar únicamente en adultos y/o adolescentes a partir de los 15 años.

En principio, la dosificación y la ruta de administración dependen del efecto analgésico buscado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para lograr una analgesia satisfactoria.

Es esperable que los efectos analgésico y antipirético se presenten entre los 30 y 60 minutos posteriores a la administración para todas las formas farmacéuticas. Generalmente persisten durante aproximadamente 4 horas. Si el efecto de esta dosis individual es, a pesar de todo, insuficiente o -más tarde- cuando el efecto analgésico haya cesado, la administración podría repetirse hasta la dosis máxima diaria detallada a continuación:

Adultos y adolescentes a partir de los 15 años: 1 a 2 comprimidos cada 6 horas.

Dosis diaria máxima: 8 comprimidos divididos en cuatro veces por día.

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.

Se debe administrar Dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los casos que abastecen al cerebro. Para más información, ver "Posología y Administración". Se recomienda evitar altas dosis de Dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

CONTRAINDICACIONES:

Ditral no debe usarse en pacientes con:

- Alergia a Dipirona o a otras pirazonas (por ej. fenilbutazona, oxifenazona); esto incluye, por ejemplo, agranulocitosis sufrida previamente debida a estas sustancias.
- Función deteriorada de la médula ósea (por ej. después de tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético
- Pacientes en los que se conoce el desarrollo de broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (por ej. urticaria, rinitis, angioedema) mediante el uso de analgésicos como salicilatos, paracetamol, diclofenac, ibuprofeno, indometacina y naproxeno
- Alergia a alguno de los excipientes
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria)
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- No administrar pacientes menores a 15 años de edad (no hay suficiente documentación disponible para permitir usar Dipirona en estos pacientes)
- No administrar en pacientes con hemodinámica inestable.

ADVERTENCIAS:

La **agranulocitosis** inducida por Dipirona es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura aproximadamente una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas con riesgo de vida e incluso ser fatales. No son dosis dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Se debe advertir a todos los pacientes que deben suspender inmediatamente la medicación y consultar a su médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con la neutropenia ocurrieran: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, úlceras en la cavidad oral. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³), el tratamiento

debe discontinuarse de inmediato, indicándose a la brevedad un recuento de células sanguíneas con monitoreo del mismo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia:

En caso de pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y el hemograma completo debe ser monitoreado hasta que se normalice.

Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de discrasias sanguíneas (como malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras se encuentren bajo tratamiento con Dipirona.

Shock anafiláctico:

Estas reacciones ocurren principalmente en pacientes sensibles. Por esto, se debe prescribir Dipirona con precaución en pacientes asmáticos o atópicos (ver la sección de contraindicaciones)

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

Reacciones cutáneas severas:

Han sido reportadas reacciones cutáneas que amenazan la vida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de Dipirona. Si los síntomas o signos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (tales como erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se desarrollan, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Dipirona y no debe volver a iniciarse en ningún momento.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca en busca de reacciones cutáneas, especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Riesgo de hipotensión.

PRECAUCIONES: Reacciones anafilácticas/anafilactoides:

-En particular, los siguientes pacientes presentan un riesgo especial de presentar reacciones anafilactoides severas posiblemente relacionadas a Dipirona (ver sección de Contraindicaciones):

-Pacientes con asma bronquial, especialmente aquellos con rinosinusitis poliposa concomitante.

-Pacientes con urticaria crónica

-Pacientes con intolerancia al alcohol: es decir, pacientes que reaccionan aún a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y enrojecimiento pronunciado de la cara. La intolerancia al alcohol podría ser indicativa de síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado.

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

Reacciones hipotensivas aisladas:

La administración de Dipirona podría causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también "Reacciones adversas"). Para evitar reacciones hipotensivas severas de este tipo:

-Estabilizar hemodinámicamente a los pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente.

-Se debe tener cuidado en pacientes con fiebre elevada.

En tales pacientes, la indicación de Dipirona debe determinarse con cuidado especial y, si DIPIRONA 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".

Se debe administrar Dipirona sólo bajo estricto monitoreo hemodinámico en los pacientes en quienes una caída de presión debe ser evitada, como en el caso de pacientes con enfermedad coronaria severa o con estenosis de los vasos que abastecen al cerebro. Para más información, ver "Posología y Administración". Se recomienda evitar altas dosis de Dipirona en pacientes con deterioro renal o hepático, dado que su tasa de eliminación se encuentra reducida en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilización de maquinarias:

Este medicamento puede afectar las reacciones, las capacidades para conducir automóviles, utilizar maquinarias y para realizar tareas peligrosas.

PRECAUCIONES DE USO

Interacciones: La dipirona puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman aspirina de dosis baja para cardioprotección.

La dipirona puede causar una reducción en las concentraciones sanguíneas de bupropión. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran simultáneamente dipirona y bupropión.

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

El agregado de dipirona al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, esta combinación debe ser evitada.

Se ha reportado interferencia con pruebas de laboratorio, que utilizan reacciones similares a Trinder/tipo Trinder (por ejemplo, ensayos para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan dipirona.

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

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

Pero, sin embargo, DITRAL no debe ser usada durante los últimos tres meses de embarazo. Se debe a que, aunque la Dipirona es solo un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no se pueden excluir la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso ni las complicaciones perinatales debidas al deterioro de la agregación plaquetaria (tanto materna como neonatal).

Lactancia: Los metabolitos de la Dipirona se excretan en la leche materna.

No se podrá amamantar durante y hasta 48 horas después de la administración de DITRAL.

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 las dosis más altas, se debe tener en cuenta que la capacidad de concentración y reacción podría estar deteriorada y así constituir un riesgo en situaciones donde es de importancia especial (por ej. operar vehículos o maquinarias), particularmente cuando se ha consumido alcohol.

Mutagenicidad: Están descriptos tanto resultados positivos como negativos en la literatura. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* no indicaron potencial mutagénico.

Carcinogénesis: Estudios a lo largo de la vida en ratas y ratones NMR no mostraron efectos carcinogénicos.

Teratogenicidad: Estudios en ratas y conejos no indicaron potencial teratogénico.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales: Es conveniente no utilizar dosis altas. Se observó un aumento de la vida media de algunos metabolitos en pacientes con cirrosis hepática. No hay estudios *in extenso* en pacientes con deterioro renal. Ver "Farmacocinética" y "Posología/Dosificación-forma de Administración"

REACIONES ADVERSAS:

A. TRASTORNOS del SISTEMA INMUNOLOGICO

La Dipirona puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y conllevar riesgo de vida, a veces fatal.

Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido ya usada en muchas ocasiones sin complicaciones.

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

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos o de las mucosas (tales como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y -con menor frecuencia- problemas gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden evolucionar a formas graves con urticaria generalizada, angioedema severo (puede involucrar hasta la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión sanguínea (a veces precedida por un aumento de la misma) y shock circulatorio.

En pacientes con síndrome de asma a analgésicos, estas reacciones de intolerancia aparecen típicamente como ataques de asma.

B. TRASTORNOS de la PIEL y del TEJIDO SUBCUTÁNEO:

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 (Léase ADVERTENCIAS).

C. TRASTORNOS VASCULARES

Reacciones hipotensivas aisladas.

Ocasionalmente pueden ocurrir, después de la administración, reacciones hipotensivas transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica/anafilactoide); en casos raros, la reacción toma la forma de una caída crítica de presión sanguínea.

D. TRASTORNOS del SISTEMA SANGUINEO y LINFÁTICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo casos con desenlace fatal, leucopenia y trombopenia. Se considera que estas reacciones son de origen inmunológico. Pueden ocurrir aún después de que DITRAL haya sido previamente utilizada en muchas ocasiones sin complicaciones.

Entre los signos típicos de agranulocitosis se incluyen lesiones inflamatorias y de las mucosas (por ej. orofaríngeas, anorrectales, genitales), dolor de garganta y fiebre (tanto fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con antibióticos, los signos típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos. La tasa de sedimentación de los eritrocitos se incrementa significativamente, mientras que habitualmente, el agrandamiento de los nódulos linfáticos no se produce o es escaso.

Entre los signos típicos de trombocitopenia se incluyen el aumento de la tendencia a hemorragias y a la aparición de petequias en la piel y en membranas mucosas.

E. TRASTORNOS RENALES y URINARIOS

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.

F. TRASTORNOS GENERALES y del SITIO de ADMINISTRACION

Se pudo observar, en algunas oportunidades, una coloración rojiza en orina con pH ácido. Esto puede deberse a la presencia de bajas concentraciones del metabolito ácido rubazónico.

G. TRASTORNOS CARDIACOS

Síndrome de Kounis.

H. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas:

Después de sobredosis aguda fueron reportadas reacciones tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/falla renal aguda (por ej. debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia). Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina.

Tratamiento:

No se conoce antídoto específico para la Dipirona. Si la ingestión ha sido reciente, tratar de limitar una mayor absorción sistémica del ingrediente activo con medidas primarias de detoxificación (por ej. lavado gástrico) o con medidas destinada a reducir la absorción (por ej. carbón activado). El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede ser eliminado por hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración plasmática.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LO CENTROS DE TOXICOLOGIA

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Gral. de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115 // 4363-2100

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y
EL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico. Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo

PRESENTACIONES:

Comprimidos: envases con 10, 20, 100, 500, 700 y 1000 comprimidos.
Siendo la presentación de 100 para uso exclusivo hospitalario.
NO utilizar si la lámina que los protege no está intacta.

CONDICIONES de CONSERVACION y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente.

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

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO


SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 44.749

Elaborado en
LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096 - C1408GBV- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: FEDERICO ERNESTO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

Fecha de actualización del Prospecto: / /


LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO D. BARSANTI
FARMACÉUTICO
Co-DIRECCIÓN TÉCNICA


**LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.**

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO REPRESENTANTE D.N.I. 7.613.588



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-71913953- CASSARA - Prospectos Comprimidos - Certificado N44.749

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 07:11:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 07:11:59 -03:00