Alivdip®

Solução oral gotas 500mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Alivdip®

dipirona monoidratada

APRESENTAÇÕES

Solução oral gotas 500mg/mL
Embalagens contendo 1, 25, 50 e 100 frascos com 10mL.
Embalagens contendo 1, 25, 50 e 100 frascos com 20mL.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) da solução oral gotas contém:
dipirona monoidratada 500mg
Veículo q.s.p.....1mL
Excipientes: água de osmose reversa, edetato dissódico, metabissulfito de potássio, propilenoglicol e sacarina sódica.
Cada gota equivale a 25mg de dipirona monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes pediátricos

Estudo clínico comparativo, multinacional, randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia antipirética de dipirona, paracetamol e ibuprofeno em 628 crianças com febre, com idade entre 6 meses a 6 anos. Os três fármacos foram eficazes em baixar a temperatura em 555 pacientes que completaram o estudo. Taxas de normalização de temperatura no grupo dipirona e ibuprofeno (82% e 78%, respectivamente) foram significativamente maiores do que no grupo paracetamol (68%, p = 0,004). Depois de 4 a 6 horas, a temperatura média no grupo da dipirona foi significativamente menor que os demais grupos, demonstrando maior normalização da temperatura com a dipirona (Wong et al, 2001).

Em outro estudo clínico aberto, não comparativo foi usada dipirona oral na dose de 10-15mg/kg cada 6-8 horas para avaliar a redução de temperatura em 93 pacientes pediátricos (3 meses a 12 anos) com febre (>38,5ºC). Resposta boa ou satisfatória foi observada em 92% dos pacientes (Izhar T, 1999).

Pacientes adultos

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, foi comparada a eficácia analgésica de dipirona solução oral 500mg/mL (gotas), cetoprofeno formulação líquida (25mg ou 50mg) e placebo em 108 pacientes com idade acima de 18 anos (26 a 28 pacientes por tratamento) com dor pós episiotomia. Todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo para várias medidas de analgesia, incluindo 4-horas e 6-horas SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "bom" ou "excelente" por mais de 75% dos pacientes nos grupos de tratamento ativo comparado com 7,4% dos pacientes no grupo placebo (Olson et al, 1999).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clinical pediatrics. 2001;40(6):313-24.
- Izhar, T. Novalgin in Pain and Fever. J Pak Med Assoc. 1999 Sep;49(9):226-7
- Olson NZ, Sunshine A, Zighelboim I, Lange R. Analgesic Efficacy of Liquid Ketoprofen Compared to Liquid Dipyrone and Placebo Administered Orally as Drops in Postepisiotomy Pain. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999 Apr;37(4):168-74.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da cicloxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da cicloxigenase, a COX-3. Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.
Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1g de dipirona, o clearance renal foi de 5mL ± 2mL/min para MAA, 38mL ± 13mL/min para AA, 61mL ± 8mL/min para AAA, e 49mL ± 5mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.
Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.
Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento.
Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda:
As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4.000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2.300mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa.
Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica:
As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas.
Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300mg de peso corporal/kg em ratos e até 100mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade:
Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos in vitro e in vivo com material específico grau Hoechst não deram indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade:
Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:
Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Alivdip® não deve ser administrado a pacientes:
-com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;

-com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
-que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
-com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
-com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
-gravidez e lactação (vide "Advertências e Precauções" Gravidez e Lactação").
Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg.
Categoria de risco na gravidez: D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1.500 neutrófilos/mm^3) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.
Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores.
Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex: mal-estar geral infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.
Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "Contraindicações').
Reações cutâneas graves adversas: o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide "Contraindicações").
Reações anafiláticas/anafilactóides
Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Contraindicações"):
-pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;

-pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
-pacientes com urticária crônica;
-pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
-pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex. tartrazina e/ou benzoatos).
Antes da administração de dipirona monoidratada, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, dipirona monoidratada só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se dipirona monoidratada for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.
Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à dipirona monoidratada.

Reações hipotensivas isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide “Reações Adversas”). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.
Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:
-reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão preexistente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
-deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.
Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de dipirona monoidratada em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica.
Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.
A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
A dipirona monoidratada deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de usar”).

Lesão hepática induzida por drogas

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

Gravidez

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas as mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona monoidratada durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar dipirona monoidratada durante os primeiros 3 meses da gravidez, durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de dipirona monoidratada após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
A dipirona monoidratada não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Lactação

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de dipirona monoidratada.

Populações especiais

Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.
Outros grupos de risco: vide “Contraindicações e Advertências”.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.
valproato: a dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.
A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.
Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida de cor amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.	
Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.	

POSOLOGIA

A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral é suficiente para obter analgesia satisfatória.
Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.
Cada 1mL = 20 gotas
Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas 4 vezes ao dia.
As crianças devem receber Alivdip® gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	**Dose**	**Gotas**	**mg**
5 a 8kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas	50 a 125
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)	500
9 a 15kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas	75 a 250
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)	1.000
16 a 23kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas	125 a 375
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)	1.500
24 a 30kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas	200 a 500
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)	2.000
31 a 45kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas	250 a 750
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)	3.000
46 a 53kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas	375 a 875
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)	3.500

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com Alivdip®.
Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia.
Não há estudos dos efeitos de dipirona monoidratada gotas administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.
Populações especiais
Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.
Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactóides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de

agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

Distúrbios gastrintestinais

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex. devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

Tratamento

Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0624
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO
BRASILEIRO S/A.
CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/07/2016	2022489/16-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/07/2016	2022489/16-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/07/2016	Versão inicial	VPS	-500mg/mL sol or ct fr plas opc got x 10mL.
26/06/2017	1288680/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2017	1288680/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2017	Apresentações 1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-500mg/mL sol or ct fr vd amb got x 20mL.
30/11/2018	1042607/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1042607/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-500mg/mL sol or ct fr vd amb got x 20mL.
06/10/2020	3435899/20-4	10450 – SIMILAR –	06/10/2020	3435899/20-4	10450 – SIMILAR –	06/10/2020	Apresentações 2. Resultados de	VPS	-500mg/mL sol or ct fr got x 10mL

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		eficácia 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas		-500mg/mL sol or cx 25 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or ct fr got x 20mL -500mg/mL sol or cx 25 fr got x 20mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 20mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 20mL (emb hosp)
14/06/2021	2297633/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	2297633/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-500mg/mL sol or ct fr got x 10mL -500mg/mL sol or cx 25 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or ct fr got x 20mL -500mg/mL sol or cx 25 fr got x 20mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 20mL (emb

									hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 20mL (emb hosp)
03/10/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-500mg/mL sol or ct fr got x 10mL -500mg/mL sol or cx 25 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 10mL (emb hosp) -500mg/mL sol or ct fr got x 20mL -500mg/mL sol or cx 25 fr got x 20mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 50 fr got x 20mL (emb hosp) -500mg/mL sol or cx 100 fr got x 20mL (emb hosp)

Alivdip®

Solução oral 50mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Alivdip®

dipirona monoidratada

APRESENTAÇÕES

Solução oral 50mg/mL
Embalagens contendo 1, 50 e 100 frascos com 100mL + 1, 50 e 100 copos-medida.
Embalagens contendo 1, 50 e 100 frascos com 100mL + 1, 50 e 100 seringas dosadoras.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral contém:
dipirona monoidratada 50mg
Veículo q.s.p.....1mL
Excipientes: sorbitol, glicerol, bissulfito de sódio, benzoato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, sucralose, aroma de framboesa, corante vermelho eritrosina, hidróxido de sódio e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como antitérmico e analgésico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da dipirona xarope foi avaliada em um estudo clínico comparando com xarope de paracetamol em 120 crianças febris com idade entre 4 e 10 anos. Infecções virais do trato respiratório foram as principais queixas e as temperaturas de base foram comparáveis em ambos os grupos (38,4° C para a dipirona e 39,3° C para o paracetamol).
Trinta minutos após uma única dose foi observada redução acentuada na febre com ambas as drogas.
A dipirona pareceu ser significativamente superior ao paracetamol, 1,5h a 6h após a ingestão da droga. O início da ação foi a mesma com ambas as drogas, mas o efeito antipirético durou mais tempo com a dipirona. A faixa de dose foi 13,2-22,3mg/kg de dipirona e 15,0-39,2mg/kg de paracetamol. Altas doses de paracetamol não resultaram em um maior efeito antipirético. (Adam, 1994).

Referências Bibliográficas

Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. Eur J Pediatr 1994; 153: 394-402.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da cicloxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da cicloxigenase, a COX-3.

Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1g de dipirona, o clearance renal foi de 5mL ± 2mL/min para MAA, 38mL ± 13mL/min para AA, 61mL ± 8mL/min para AAA, e 49mL ± 5mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento.

Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda:

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4.000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2.300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa.

Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica:

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas.

Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300mg de peso corporal/kg em ratos e até 100mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade:

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos in vitro e in vivo com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade:

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Alivdip® não deve ser administrado a pacientes:

-com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) ou a pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;

-com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;

-que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;

-com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);

-com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);

-gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções - Gravidez e Lactação”).

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose

dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1.500 neutrófilos/mm^3) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores.

Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex: mal-estar geral infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "Contraindicações").

Reações cutâneas graves adversas: o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide "Contraindicações").

Reações anafiláticas/anafilactóides

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Contraindicações"):

-pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária – angioedema;

-pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;

-pacientes com urticária crônica;

-pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;

-pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex. tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração de dipirona monoidratada, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, dipirona monoidratada só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se dipirona monoidratada for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante a dipirona monoidratada.

Reações hipotensivas isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide ‘Reações Adversas”). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.
Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:
-reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão preexistente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
-deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.
Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de dipirona monoidratada em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica.
Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.
A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
A dipirona monoidratada deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Lesão hepática induzida por drogas

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

Gravidez

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas as mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona monoidratada durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar dipirona monoidratada durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de dipirona monoidratada após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
A dipirona não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Lactação
Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de dipirona monoidratada.
Populações especiais
Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.
Outros grupos de risco: vide "Contraindicações e Advertências".
Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.
Sensibilidade cruzada
Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:
A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.
Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.
valproato: a dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.
A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.
Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Solução de cor rosa, aroma e sabor de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral ou retal é suficiente para obter analgesia satisfatória.

Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 10 a 20mL em administração única ou até o máximo de 20mL, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber Alivdip® conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	**Dose**	**Solução oral (em mL)***	**mg**
5 a 8kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5	62,5 a 125
	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5mL)	500
9 a 15kg (1 a 3 anos)	Dose única	2,5 a 5	125 a 250
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5mL)	1.000
16 a 23kg (4 a 6 anos)	Dose única	3,75 a 7,5	187,5 a 375
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5mL)	1.500
24 a 30kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10	250 a 500
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10mL)	2.000
31 a 45kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15	375 a 750
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15mL)	3.000
46 a 53kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5	437,5 a 875
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5mL)	3.500

*utilizar copo-medida/seringa dosadora

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com Alivdip®. Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima.

Não há estudos dos efeitos de Alivdip® administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.

Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (≥ 1/10)

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactóides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por

hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente. Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

Distúrbios gastrintestinais

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex. devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

Tratamento

Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal

ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0624
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira

SAC 0800 62 18 001 teuto.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/07/2016	2022489/16-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/07/2016	2022489/16-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/07/2016	Versão inicial	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med.
26/06/2017	1288680/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2017	1288680/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2017	1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med.
30/11/2018	1042607/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1042607/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med.
06/10/2020	3435899/20-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	06/10/2020	3435899/20-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	06/10/2020	Apresentações 5.Advertências e Precauções 6. Interações	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med -50mg/mL sol or ct fr x 100mL - ser dos

		Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12		Medicamentosas 9. Reações Adversas		-50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 ser dos (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 ser dos (emb hosp)
14/06/2021	2297633/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	2297633/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med -50mg/mL sol or ct fr x 100mL - ser dos -50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 ser dos (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 ser dos (emb hosp)
03/10/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	-50mg/mL sol or ct fr x 100mL - cop med -50mg/mL sol or ct fr x 100mL - ser dos -50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 50 fr x 100mL + 50 ser dos (emb hosp)

									-50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 cop med (emb hosp) -50mg/mL sol or cx 100 fr x 100mL + 100 ser dos (emb hosp)