



DORALGINA[®]

(dipirona + mucato de isometepteno + cafeína)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

300mg + 30mg + 30mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Doralgina®

dipirona + mucato de isometepteno + cafeína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 20 ou 100 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

dipirona monoidratada (equivalente a 300mg de dipirona).....	316, 260mg
mucato de isometepteno.....	30mg
cafeína.....	30mg
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido
(copolímero de álcool polivinílico e macrogol, celulose microcristalina, hiprolose, hipromelose, macrogol, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, monocaprilocaprato de glicerila, álcool polivinílico e sucralose).	

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como analgésico e antiespasmódico, indicado para o tratamento de diversos tipos de cefaleias ou de dor abdominal tipo cólica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso combinado de analgésicos e adjuvantes, como a cafeína e o isometeptoeno que também possuem atividades antinociceptivas próprias, vem sendo cada vez mais considerado na terapia da dor, principalmente porque alguns tipos de dor não são fáceis de aliviar com os analgésicos convencionais.¹

A atividade analgésica da dipirona está incontestavelmente comprovada através de vários estudos clínicos e das evidências proporcionadas pelo intenso uso em várias décadas, e uma revisão do seu uso em cefaleias primárias agudas permitiu à conclusão que a dipirona é efetiva no tratamento das crises de cefaleia tensionais e de enxaquecas, sem que se observe uma incidência importante de eventos adversos sérios nem de agranulocitose.² O sinergismo da cafeína sobre os efeitos antinociceptivos da dipirona foram confirmados em um estudo com animais¹ e em humanos³ tendo sido observado um início de ação mais rápido com a associação do que com a dipirona isolada.³ A associação do isometeptoeno com analgésicos foi considerada melhor alternativa à ergotamina no tratamento de cefaleias vasculares.⁴

A eficácia da associação dipirona, isometeptoeno e cafeína (2 drágeas em dose única) foi avaliada por Klapetek⁵ em comparação com a combinação tartarato de ergotamina e cafeína (TEGK) e com placebo (doses únicas) em dois estudos clínicos duplo-cegos em 172 crises de enxaqueca. A intensidade da dor (ID), avaliada por uma escala de quatro pontos (3=muito forte; 0=ausente), apresentou redução no período de avaliação de duas horas com o uso das medicações ativas (associação entre dipirona + isometeptoeno e cafeína - ID₀=1,86→ID₁₂₀=0,78; TEGK - ID₀=1,93→ID₁₂₀=0,87; NS). A ação analgésica foi mais consistente e constante durante todo o período de avaliação com a associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína do que com o comparador ou com o placebo. Esse mesmo autor complementou o primeiro estudo em mais 40 pacientes confirmando um efeito analgésico da associação maior em relação ao tempo, quando comparado com o placebo.⁶

Um estudo randomizado comparou a eficácia da associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína com a da combinação di-hidroergotamina, cafeína, butalbital e aminofenazona e a do placebo em pacientes com enxaquecas e cefaleias. Os resultados mostraram eficácia similar com o uso das medicações ativas e superioridade significativa em relação ao placebo.⁷

A eficácia, a tolerabilidade e a consistência da associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína na terapia de crises de cefaleia primária leve a moderada foram comparadas com as do paracetamol e as do placebo em um estudo, duplo-cego, randomizado e duplo-cruzado.⁸ Foram avaliadas 243 crises em 81 pacientes, havendo redução da dor em 72,5% com a associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína (duas drágeas), 54,5% com o paracetamol (1000mg) e 49,2% com o placebo. A redução média da intensidade da dor foi maior com a associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína do que com o placebo e com o paracetamol (P<0,001; aos 90 min/120 min). Menos pacientes necessitaram medicação de resgate com o uso da associação entre dipirona, isometeptoeno e cafeína (18,4%) do que com o paracetamol (37,7%; P=0,008) e o placebo (43,8%; P=0,0007). Não ocorreram eventos adversos graves.

Referências bibliográficas:

1. Díaz-Reval MI et al. *Cir Ciruj* 2008; 76:241-6.
2. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD004842.
3. Carvalho DS, Rabello GD, Figueiró JAB. *RBM – Rev Bras Med* 2007;64(6):273-8.
4. Johnson DE. *Clin Med* 1970;77:33-36.
5. Klapetek J. *Med Welt* 1973;24(18):745-7.
6. Klapetek J. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis* 1974;74:249-57.
7. Forti F, Tannous P. *Folha Med* 1981;82(1):61-2.
8. Carvalho DS. *Migrâneas e cefaléias* 2009;12(2):78; T055.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento contém como princípios ativos dipirona, mucato de isometeptoeno e cafeína. A dipirona, um eficaz analgésico não-opioide, é uma pró-droga que possui, ainda, atividade antipirética e antitérmica intensamente investigada. É amplamente utilizado na clínica, tanto em uso isolado como combinado a outros medicamentos. O isometeptoeno é um simpaticomimético de ação indireta com atividade vasoconstritora, que apresenta ação analgésica própria e potencializadora de analgésicos. A

cafeína é um derivado xantínico que possui discreta ação sobre o Sistema Nervoso Central e apresenta efeito vasoconstritor sobre as artérias cranianas, diminuindo o fluxo sanguíneo e a tensão do oxigênio no cérebro, podendo contribuir diretamente para o alívio de vários tipos de cefaleias, especialmente das enxaquecas, além de aumentar a potência dos analgésicos.

Propriedades farmacodinâmicas

A dipirona ou metamizol, é um agente analgésico e antitérmico sintético extraído do alcatrão (anilina), pertencente ao grupo das pirazolonas. É uma pró-droga que após administração oral é rapidamente metabolizada, principalmente nos metabólitos ativos MAA (4-metilaminoantipirina) e 4-AA (4-aminoantipirina).

Seu mecanismo de ação é multifatorial, incluindo ações sobre sistema nervoso periférico (prostaglandinas E_1 e E_2 e óxido nítrico) e central (por seu sinergismo peptidérgico [k], serotoninérgico [5HT1] e antagonismo glutaminérgico [NMDA]), como também em diferentes níveis de processamento da informação dolorosa. O efeito antinociceptivo periférico ocorre tanto por ativação dos canais de K^+ sensíveis ao ATP e por inibição da ativação da adenilciclase por substâncias hiperalgésicas como por bloqueio direto do influxo de cálcio no nociceptor. A ação analgésica central é exercida pelos metabólitos ativos 4-MAA e 4-AA que são capazes de inibir as ciclooxigenases (COX -1,2 e 3) e atuar em vários níveis sinergicamente com o sistema peptidérgico (endorfina e encefalinas) e serotonina, além de atuar sobre áreas talâmicas. Sua potência como inibidor da síntese de prostaglandinas é similar à do ácido acetilsalicílico. A dipirona parece atuar, ainda, sobre os centros hipotalâmicos reguladores da temperatura para a redução da febre.

O isometepto é um espasmolítico simpaticomimético de ação indireta com atividade vasoconstritora. A vasoconstrição é mediada tanto por mecanismos indiretos (uma ação tiramina-símile) como diretos, que envolvem principalmente um agonismo com os adrenoceptores αA e $\alpha 2C$, enquanto os adrenoceptores $\alpha 1$ parecem ter ação limitada. A ação vasoconstritora sobre os vasos sanguíneos cranianos é especialmente útil no tratamento das enxaquecas. A ação simpaticomimética efetua-se somente sobre a musculatura lisa, sendo raríssimos, portanto, os efeitos cardíacos e sobre o Sistema Nervoso Central.

A cafeína possui discreta ação sobre o Sistema Nervoso Central estimulando os processos cerebrais, inclusive a capacidade de concentração e raciocínio. Paralelamente, apresenta uma ação vasoconstritora sobre as artérias cranianas. Postula-se que possui, ainda, atividade analgésica pelo bloqueio das ações periféricas pró-nociceptivas da adenosina, ativação da via central de noradenosina e estimulação do Sistema Nervoso Central com ações subsequentes sobre a percepção da dor. A cafeína ativa, também, os neurônios noradrenérgicos e parece afetar a liberação de dopamina local. Em alguns tipos de cefaleia e estados dolorosos a cafeína produz efeito analgésico. A cafeína aumenta a atividade antinociceptiva dos analgésicos e dos anti-inflamatórios não-esteroides por mecanismos farmacodinâmicos.

Propriedades farmacocinéticas

A dipirona é rapidamente absorvida após administração oral e é hidrolisada no suco gástrico para o metabólito ativo 4-metilaminoantipirina (4-MAA), mais potente do que a dipirona; o 4-MAA é metabolizado no fígado em um segundo metabólito ativo, o 4-aminoantipirina (4-AA) e em outros metabólitos. Níveis plasmáticos são obtidos rapidamente, pois 58% do fármaco se fixa às proteínas plasmáticas, mas nenhum metabólito se liga extensivamente às proteínas do plasma. Foram detectados os metabólitos da dipirona no líquido cerebrospinal. A excreção é predominantemente renal; a meia-vida de eliminação do 4-MAA é de 2-3 horas e a do 4-AA, de 4-5 horas. Os efeitos analgésicos correlacionam-se com as concentrações dos metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA) e alcançam seu máximo em 40-60 minutos após a ingestão, sendo efetivos por 6-8 horas. Os metabólitos da dipirona se distribuem no leite materno.

O isometepto pertence à série de aminas alifáticas dos agentes adrenérgicos. É bem absorvida depois da administração oral, sendo completamente metabolizada preferentemente por oxidação do grupo dimetilalil em dois isômeros (*trans* e *cis*) que são excretados totalmente em até 35 horas. O perfil de excreção urinária mostra um pico máximo às 5 horas, com a maior parte excretada em menos de 24 horas. Um metabólito secundário pode ser convertido em haptaminol.

A cafeína, uma metilxantina estruturalmente relacionada à teofilina, é bem absorvida após a administração oral. A capacidade total de ligação proteica é de 36%. Após a administração oral se distribui amplamente nos tecidos e, devido à sua lipofilia e ligação proteica limitada, rapidamente atravessa a barreira hematoencefálica distribuindo-se no fluido cerebrospinal de forma semelhante ao plasma. Em adultos, o volume de distribuição é de 35 a 40L (0,53 a 0,56L/kg); em pacientes com cirrose em média 0,38L/kg (0,19 a 0,49L/kg). O metabolismo é essencialmente hepático, ocorrendo os metabólitos ativos paraxantina, teobromina e teofilina. A excreção no leite materno é considerada segura, sendo compatível com o aleitamento. A cafeína e seu metabólito teofilina são eliminados na urina. Em

adultos, aproximadamente 1% da dose de cafeína é excretada de forma inalterada na urina; a meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados de hipersensibilidade e intolerância à dipirona (ou a derivados pirazolônicos) ou aos demais componentes da fórmula do produto.

A Doralgina® está contraindicada nas crises de hipertensão arterial, na presença de discrasias sanguíneas, de transtornos do sistema hematopoiético, de insuficiente função da medula óssea ou de determinadas doenças metabólicas, como porfiria hepática ou deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase. O uso da Doralgina® é contraindicada em dosagem elevada por período prolongado sem supervisão médica.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A Doralgina® deve ser administrada com cuidado a pacientes hipertensos e a pacientes cuja pressão arterial sistólica esteja abaixo de 100mmHg ou cuja função circulatória seja inconstante (ex.: circulação debilitada associada a infarto do miocárdio, lesões múltiplas ou choque circulatório recente).

Caso ocorra leve agitação e/ou aumento dos batimentos cardíacos, a dose diária da Doralgina® deve ser reduzida, o que deverá determinar o desaparecimento imediato dos sintomas, não havendo necessidade de tratamento especial.

Recomenda-se cautela em pacientes com asma brônquica ou infecções respiratórias crônicas e em pacientes sensíveis a analgésicos e anti-inflamatórios (asma causada por analgésicos, intolerância a analgésicos) e que são, portanto, suscetíveis a crises de asma induzidas por medicamentos ou choque anafilático ocasionado por dipirona. Embora a intolerância a analgésicos seja extremamente rara, o risco de choque é maior após a administração parenteral do que por via oral ou retal.

Pacientes com o sistema hematopoiético debilitado (ex.: pacientes citoestáticos) só deverão utilizar dipirona sob supervisão médica e atento monitoramento laboratorial.

Caso ocorram sinais sugestivos de agranulocitose ou trombocitopenia, recomenda-se a interrupção do tratamento com o produto. A administração da Doralgina® a pacientes com amigdalite ou qualquer outra condição que afete a boca e garganta, deve ser exercida com especial cuidado, uma vez que, a condição existente poderá mascarar um sintoma prévio de agranulocitose (angina agranulocítica).

Indivíduos que reajam a bebidas alcoólicas (mesmo em pequenas quantidades), espirrando, lacrimejando, apresentando acentuado rubor, como também indivíduos com alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabelo e agentes preservativos devem utilizar o produto com muito cuidado.

Pacientes extremamente sensíveis à cafeína, não devem tomar este medicamento à noite para evitar dificuldades de conciliar o sono.

O aparecimento de coloração avermelhada espontânea na urina significa eliminação do ácido rubazônico, um metabólito inócuo da dipirona.

Contém sucralose (edulcorante).

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 7 dias, a menos que recomendado pelo médico, pois pode causar problemas nos rins, estômago, intestino, coração e vasos sanguíneos.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez e lactação: categoria C de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

A Doralgina® não deve ser administrada durante o período de lactação, pois metabólitos da dipirona podem passar para o leite materno. Se necessário o seu uso, a amamentação deve ser interrompida.

Pacientes idosos: aconselha-se o uso de doses menores para pessoas idosas e/ou debilitadas. A fim de prevenir distúrbios do sono em pessoas idosas e sensíveis, Doralgina® não deve ser administrada à noite.

Insuficiência renal: não existe experiência com o uso da Doralgina® por pacientes com transtornos renais, porém não é recomendado o uso de altas doses ou por longos períodos nestes pacientes.

Insuficiência hepática: não existe experiência com o uso da Doralgina® por pacientes com disfunção hepática, porém não é recomendado o uso de altas doses ou por longos períodos nestes pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A Doralgina® não deve ser tomada concomitante a bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos do álcool pela presença da dipirona.

Em pacientes recebendo concomitante tratamento com ciclosporina, os níveis de ciclosporina no plasma podem ser reduzidos, sendo recomendadas dosagens da concentração plasmática de ciclosporina a intervalos regulares.

Pode ocorrer hipotermia grave quando Doralgina® for associada à clorpromazina.

Podem ocorrer reações hipertensivas graves com o uso concomitante com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs).

A cafeína pode reduzir a ação sedativa dos ansiolíticos (benzodiazepínicos).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz, umidade e calor.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

A Doralgina® apresenta-se como comprimido revestido, circular, biconvexo de coloração marrom brilhoso.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

Crianças maiores de 12 anos e adultos: 1 a 2 comprimidos revestidos (em dose única) a cada 6 horas ou 4 vezes ao dia. A dose diária máxima de 8 comprimidos revestidos (4 x 2 comprimidos revestidos) não deve ser excedida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas a Doralgina® são as reações cutâneas. As reações mais graves são choque anafilático e discrasias sanguíneas, que raramente ocorrem com o uso da medicação. As frequências de ocorrência das reações são apresentadas abaixo:

Reação comum (>1/100 e <1/10): reações cutâneas (exantema).

Reação rara (<1/10.000): choque anafilático, discrasias sanguíneas (tais como: agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia), aumento da frequência cardíaca e irritabilidade. Apesar de serem ocorrências raras, o choque anafilático e as discrasias sanguíneas podem envolver ameaça à vida e podem ocorrer mesmo se a dipirona tiver sido administrada previamente, sem qualquer efeito adverso.

Os sintomas de agranulocitose são: febre alta, sensação de frio, garganta inflamada, dificuldade em engolir, lesões inflamatórias na boca, nariz e garganta, assim como nas regiões genital e anal. Imediata interrupção da medicação é a indicação para a completa recuperação. Portanto, se uma inesperada piora for observada, se a febre não ceder ou se reincidir, ou se lesões dolorosas ocorrerem nas mucosas, principalmente da boca, nariz ou garganta, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

A trombocitopenia pode levar à tendência de sangramentos, podendo ocorrer pequenas hemorragias na pele e mucosas. Já o aumento da frequência cardíaca e a irritabilidade são sintomas breves e podem ser evitados com a redução da dose.

Reações de frequência desconhecida: hipotermia e reações de hipersensibilidade afetando a pele (exantema), a conjuntiva e as mucosas da cavidade naso-faríngea. Também podem ocorrer efeitos colaterais simpaticotônicos como náusea, rubor, suor ou dor de cabeça. Esses sintomas desaparecem em geral com a redução de dose.

Reações em grupos especiais de pacientes (frequência desconhecida): em alguns pacientes, especialmente aqueles com história de doença renal, ou em casos de superdose, insuficiência renal transitória, como oligúria e anúria acompanhadas de proteinúria e inflamação do tecido renal (nefrite intersticial) podem ser observadas.

Crises de asma podem ser observadas em pacientes predispostos.

A análise e avaliação dos dados disponíveis de várias fontes sugerem que há potencial hepatotoxicidade para a dipirona, podendo levar, em alguns casos, a quadros de insuficiência hepática, em diferentes graus.

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

10. SUPERDOSE

A ingestão de doses elevadas do produto pode causar os seguintes sintomas e sinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, variações da pressão arterial, alterações da temperatura corporal, disfunção renal (proteinúria, hematúria, oligúria, anúria). Em casos mais graves, vertigem, sonolência, convulsões e coma e arritmias cardíacas (taquicardia) que podem evoluir para choque.

Nesses casos, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e o paciente deve procurar assistência médica de emergência ou um centro de intoxicação para que sejam tomadas as providências médicas adequadas.

A orientação médica imediata é fundamental, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0665

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de um profissional de saúde.



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/01/2024	0068535244	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2024	0068535244	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2024	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimidos revestidos
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Comprimidos revestidos