

DIPIRONA MONOIDRATADA

“Medicamento genérico Lei nº 9.787 de 1999”

MARIOL INDUSTRIAL LTDA.

Solução Oral (Gotas)

500 mg/mL

DIPIRONA MONOIDRATADA

dipirona monoidratada

DCB: 09564

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo frasco de 10 mL

Cartucho contendo frasco de 15 mL

Cartucho contendo frasco de 20 mL

Caixa contendo 48 frascos de 10 mL (Embalagem Hospitalar)

Caixa contendo 96 frascos de 10 mL (Embalagem Hospitalar)

Caixa contendo 48 frascos de 15 mL (Embalagem Hospitalar)

Caixa contendo 96 frascos de 15 mL (Embalagem Hospitalar)

Caixa contendo 48 frascos de 20 mL (Embalagem Hospitalar)

Caixa contendo 96 frascos de 20 mL (Embalagem Hospitalar)

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL* de solução oral (gotas) contém:

dipirona monoidratada.....500mg

Excipientes.....q.s.p.....1ml

(EDTA dissódico, metabissulfito de sódio, sorbitol 70% e água purificada)

*1 ml corresponde a 20 gotas e 1 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 ($>38,5^{\circ}\text{C}$). 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-hora SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "boa" 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).

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 ciclo-oxigenase (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, dessensibilização 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 ciclooxigenase, 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 $3\% \pm 1\%$ para MAA, $6\% \pm 3\%$ para AA, $26\% \pm 8\%$ para AAA e $23\% \pm 4\%$ para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o clearance renal foi de $5\text{mL} \pm 2\text{mL/min}$ para MAA, $38\text{mL} \pm 13\text{mL/min}$ para AA, $61\text{mL} \pm 8\text{mL/min}$ para AAA, e $49\text{mL} \pm 5\text{mL/min}$ para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de $2,7 \pm 0,5$ horas para MAA, $3,7 \pm 1,3$ horas para AA, $9,5 \pm 1,5$ horas para AAA, e $11,2 \pm 1,5$ 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 4000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300mg 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 deu indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade:

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

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

dipirona monoidratada não deve ser administrada 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, oxfenbutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose 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 5 kg.

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

ADVERTÊNCIAS

Agranulocitose: induzida por 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 a neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm³) 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: reações cutâneas com risco de vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como 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, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilactoides

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-angiodema;
- 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.

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 pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou 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.

dipirona 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”).

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 às 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. 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 5 kg 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 onde 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

Ciclosporinas: a dipirona pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

Metotrexato: a administração concomitante da dipirona com metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

Ácido acetilsalicílico: a dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

Bupropiona: a dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.

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

dipirona monoidratada deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

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 aquosa, límpida, inodora, de coloração amarela, sabor amargo.

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 aperte-a 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 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.

Cada 1mL = 20 gotas (quando o frasco for mantido na posição vertical para gotejar a quantidade pretendida de gotas conforme indicado em “Modo de usar”).

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 dipirona monoidratada gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única Dose máxima diária	2 a 5 gotas 20 (4 tomadas x 5 gotas)
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única Dose máxima diária	3 a 10 gotas 40 (4 tomadas x 10 gotas)
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única Dose máxima diária	5 a 15 gotas 60 (4 tomadas x 15 gotas)

24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única Dose máxima diária	8 a 20 gotas 80 (4 tomadas x 20 gotas)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única Dose máxima diária	10 a 30 gotas 120 (4 tomadas x 30 gotas)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única Dose máxima diária	15 a 35 gotas 140 (4 tomadas x 35 gotas)

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada.

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 no 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 ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ 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/ queixas 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 ataques asmáticos.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema, e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide “Advertências e Precauções”). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

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 gastrointestinais

Foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

Nº Registro M.S.: 1.6241.0003

Responsável Técnico:

Mario Marques

CRF-SP: 17151

Registrado, fabricado e embalado por:

MARIOL INDUSTRIAL LTDA

Avenida Mario de Oliveira, 605 – Distrito Industrial II.

Barretos / SP

CNPJ 04.656.253/0001-79

Indústria Brasileira



Mariol
medicamentos



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

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que alterou a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	-	08/01/2013	0010046/13-3	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	ANUÍDO em 10/01/2013	Dizeres Legais (Alteração do Responsável Técnico da empresa)	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP)

									500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
05/07/2013	0545614/13-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0545614/13-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilizaç ão do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC

									GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
08/12/2016	2577212/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2016	2577212/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização do texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da ANVISA no dia 09/09/2016. Atualização do logotipo da Mariol e Atualização do logotipo do SAC da Mariol.	VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)

									500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
14/06/2017	1185755/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2017	1185755/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 2577212/16-1, em 08/12/2016.	VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)

23/06/2017	1303603/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2017	1303603/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização do texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da ANVISA no dia 27/03/2017	VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------------------	---	-----	---

14/03/2018	01986131/89	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2018	01986131/89	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Dizeres legais (Alteração do Responsável Técnico da empresa)	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
------------	-------------	--	------------	-------------	---	------------------------	--	--------	---

14/08/2018	0802865/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2018	0802865/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Dizeres legais (Alteração do Responsável Técnico da empresa)	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------------------	--	--------	---

18/01/2019	0051093/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2019	0051093/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização do texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da ANVISA no dia 01/08/2018.	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
							Inclusão das imagens ilustrativas do frasco no “Modo de Usar”.		500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
									500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML
									500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP)
									500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP)
									500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP)
									500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP)
									500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
									500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)

06/05/2019	0402696/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2019	0402696/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Alteração da denominação genérica (nome do produto) na bula do medicamento de “dipirona sódica” para “dipirona monoidratada” de acordo com a base de dados da Anvisa, alteração do DCB e dizeres legais (Alteração do Responsável Técnico da empresa)	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------------------	--	--------	---

05/08/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Inclusão da informação massa/gotas na bula do medicamento, em adequação a Resolução RDC 47/2009. E alteração da informação “Característica do Medicamento” na bula com Informações ao Paciente e “Características físicas e organolépticas” na bula com informações aos Profissionais de Saúde, conforme método atual do produto	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML 500 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 15 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 20 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 48 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP) 500 MG/ML SOL OR CX 96 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)
------------	---	--	------------	---	--	---	---	--------	---

