

DIPIRONA SÓDICA

“Medicamento genérico Lei nº 9.787 de 1999”

MARIOL INDUSTRIAL LTDA

Comprimido

500mg

DIPIRONA SÓDICA

dipirona sódica DCB: 03121

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 10 comprimidos (embalagem fracionável);
Display com 100 comprimidos (embalagem fracionável);
Display com 250 comprimidos;
Display com 250 comprimidos (embalagem hospitalar);
Display com 250 comprimidos (embalagem fracionável)
Display com 500 comprimidos (embalagem fracionável)
Display com 2500 comprimidos;
Display com 2500 comprimidos (embalagem hospitalar);

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS.

COMPOSIÇÃO

dipirona sódica.....500mg
Excipientes.....q.s.p 1 comprimido
(estearato de magnésio, copovidona, crospovidona e dióxido de silício)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ação antipirética e analgésica da dipirona oral foi avaliada em estudos clínicos duplo-cego.

Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifóide, 25 pacientes receberam 500 mg de dipirona VO e 28 receberam 500 mg de paracetamol VO. A temperatura retal e os registros de pulso foram monitorados a cada 30 minutos. Efeitos antipiréticos foram observados no grupo dipirona e paracetamol aos 30 e 60 minutos respectivamente. Foram calculadas a área sob a curva tempo-temperatura tanto para a dipirona (148°C·h) quanto para o paracetamol (128°C·h), a diferença entre as áreas foi significativamente maior para os pacientes que receberam dipirona. O total de antipirese nos dois grupos foi calculado pelos escores das somas de redução de temperatura até 6 horas após administração da medicação, que foi maior que 300 para os pacientes recebendo dipirona e menor que 300 para os pacientes que receberam paracetamol ($p < 0,05$) (Ajgaonkar VS, 1988).

A ação analgésica da dipirona oral versus placebo foi avaliada em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, envolvendo 73 pacientes com crise de enxaqueca com ou sem aura, selecionados para receber 1 g de dipirona via oral ou placebo. A intensidade da dor foi medida através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento. Melhora significativa da dor foi observada com dipirona, comparativamente ao placebo em todos os pontos medidos. As percentagens de "alívio da dor" obtidas 1, 2 e 4 horas após a ingestão oral de 1 g de dipirona variaram de 42% a 57,1% vs 19,6% a 28,6% para o placebo ($p < 0,001$). (Tulunay et al, 2004)

Doses orais únicas de dipirona 500mg e 1g versus ácido acetilsalicílico (AAS) 1g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaleia tensional episódica. O intervalo de tempo resultante da soma da média ponderada da diferença de intensidade da dor sobre ambos os episódios chegou a 12,20, 12,64, 10,56 e 8,10 para 500mg e 1g de dipirona, 1g de AAS e placebo, respectivamente. ($p < 0,0001$ para ambos os grupos dipirona e $p < 0,0150$ para AAS versus placebo). Observou-se uma tendência para início mais precoce de alívio da dor mais profunda com dipirona 500mg e 1g sobre 1g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados. (Martínez-Martín et al, 2001)

Referências bibliográficas

Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. Dipyrone versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever. J Int Med Res. 1988 May-Jun;16(3):225-30.

Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol. 2004 Jul-Sep;19(3):197-202. PubMed PMID: 15595715.

Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. Cephalalgia. 2001 Jun;21(5):604-10.

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 ciclooxigenase (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 1g 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 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg 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 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/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 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/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 mostrou efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

dipirona sódica não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazonas 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 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 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, nódos negros, 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 à 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 sódica, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, dipirona sódica só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se dipirona sódica for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizada 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 sódica.

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 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 sódica 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 severa ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

dipirona sódica 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 elevadas que foram maternamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona sódica durante a gravidez. Recomenda-se não utilizar dipirona sódica durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de dipirona sódica durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

dipirona sódica 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 sódica.

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. dipirona sódica comprimidos não é recomendada para menores de 15 anos.

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 pirazonas 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 sódica deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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

dipirona sódica 500mg: comprimido circular de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar o comprimido com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.

Posologia:

Dipirona sódica comprimidos 500mg: adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.

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. 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.

Não há estudos dos efeitos de dipirona sódica comprimidos 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.

Este medicamento não deve ser mastigado.

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 sódica 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 gastrointestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo graves, 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 sódica 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.: 1.6241.0008

Responsável Técnico:

Giovanni G. Storto

CRF-SP: 25493

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



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

Histórico de Alteração da 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	0010015/13-3	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 COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL

									PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
05/07/2013	0545608/13-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0545608/13-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250

									500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
09/10/2014	0906129/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0906129/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização da bula para a inclusão das novas apresentações registradas, conforme publicação em D.O.U. no dia 16/06/2014: - Display com 250 comprimidos; - Display com 250 comprimidos (Embalagem Hospitalar); - Display com 2500 comprimidos; - Display com 2500 comprimidos (Embalagem Hospitalar)	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250

									500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
17/11/2015	1001357/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2015	1001357/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Aditado ao processo	Atualização de texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da ANVISA no dia 17/08/2015 devido à revisão do Item 2. Resultados de Eficácia.	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC)

									500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
08/12/2016	2577351/16-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2016	2577351/16-8	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.	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC)

									500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
21/06/2017	1301402/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2017	1301402/17-1	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 2577351/16-8, em 08/12/2017	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL

									PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
23/06/2017	1303657/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2017	1303657/17-2	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 COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC)

									500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
21/01/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Dizeres Legais (Alteração do Responsável Técnico da empresa); - Atualização do texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da ANVISA no dia 01/08/2018	VP / VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB FRAC) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 500 (EMB FRAC) 500 MG COM

									DISP BL AL PLAS INC X 250 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 250 (EMB HOSP) 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 500 MG COM DISP BL AL PLAS INC X 2500 (EMB HOSP)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--