

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 500 mg em embalagem com 100, 200, 480 ou 500 comprimidos.

Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E ADOLESCENTES ACIMA DE 15 ANOS

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido de 500 mg contém:

dipirona monoidratada..... 500 mg  
excipiente q.s.p..... 1 comprimido  
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

#### Cada comprimido de 1 g contém:

dipirona monoidratada..... 1 g  
excipiente q.s.p..... 1 comprimido  
Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio e talco.

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado como analgésico (medicamento para dor) e antitérmico (medicamento para febre).

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

É um medicamento à base de dipirona monoidratada, utilizado no tratamento da dor e febre. Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente persistem por aproximadamente 4 horas.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado caso você tenha:

- alergia ou intolerância à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de glóbulos brancos do sangue) com uma dessas substâncias;
- função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
- desenvolvido broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações anafilactoides, como urticária (erupção na pele que causa coceira), rinite (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) com uso de medicamentos para dor tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- porfiria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas) pelo risco de indução de crises de porfiria;
- deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pelo risco de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia);
- gravidez e amamentação (vide 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/Gravidez e Amamentação).

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

**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.**

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Advertências

Agranulocitose (diminuição do número de granulócitos, que são tipos de glóbulos brancos, em consequência de um distúrbio na medula óssea) induzida pela dipirona é uma ocorrência de origem imunoalérgica, que pode durar pelo menos 1 semana. Essas reações são raras, mas podem ser graves, com risco à vida e podem, em alguns casos, ser fatais. Interrompa o uso da medicação e consulte seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, lesão na boca.

Pancitopenia [diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)]: interrompa o tratamento e procure o seu médico se ocorrerem alguns dos seguintes sinais ou sintomas: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez.

Choque anafilático (reação alérgica grave): ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco à vida, como Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo) e Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome de Lyell (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhantes a uma grande queimadura) têm sido relatadas com o uso de dipirona.

Se desenvolver sinais ou sintomas tais como: erupções cutâneas muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado.

#### Precauções

**Reações anafiláticas/anafilactoides (reação alérgica grave e imediata que pode levar à morte)**

Caso você esteja em alguma das situações abaixo, converse com seu médico, pois estas situações apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?):

- asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa (processo inflamatório no nariz e seios da face com formação de pólipos) concomitante;
- urticária crônica;
- intolerância ao álcool, por exemplo, pessoas que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e vermelhidão

acentuada da face;

- intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos).

Se você tem alguma alergia, informe seu médico e use este medicamento somente sob orientação.

#### Reações hipotensivas (de pressão baixa) isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração injetável.

Para evitar as reações hipotensivas severas desse tipo:

- reverter a hemodinâmica (problemas no sistema circulatório) 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 deste medicamento 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 de queda da pressão sanguínea.

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 (doença grave no coração) ou obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

Caso você tenha insuficiência dos rins ou do fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes casos.

#### Gravidez

Recomenda-se não utilizar este medicamento durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso deste medicamento durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. Este medicamento não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez.

#### Amamentação

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A amamentação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração deste medicamento.

#### Idosos

Deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e rins estarem prejudicadas.

#### Crianças

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

**Este medicamento não é recomendado para menores de 15 anos.**

É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

#### Restrições a grupos de risco

(vide 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

#### Efeitos na habilidade 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 (por exemplo, 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.

#### Interações medicamentosas

**Medicamento-medicamento:** a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente. A administração concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada. A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

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:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

### 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de 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.**

Dipirona monoidratada 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco a levemente amarelado, não sulcado.

Dipirona monoidratada 1 g apresenta-se na forma de um comprimido oblongo, branco a levemente amarelado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Modo de usar

Você deve tomar os comprimidos com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.

## Posologia

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

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

**Dipirona monodratada comprimido 1 g:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: ½ a 1 comprimido 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.

Não há estudos dos efeitos deste medicamento administrado 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 nos rins ou no fígado, 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 nos rins ou no fígado.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e dos rins estarem prejudicadas.

**Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou do cirurgião-dentista.**

## 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça-se de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia.

Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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).

### 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 este medicamento ter sido utilizado 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: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, doenças/queixas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas severas com coceira generalizada, angioedema grave (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar).

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema [*rash* (erupções na pele)] e, em casos isolados, Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo) ou Síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grande extensão) (vide 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas).

Estas reações podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado 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 tratamento 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 pontos vermelhos na pele e membranas mucosas.

### Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas.

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações

hipotensivas transitórias isoladas; 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 nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins).

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

**Sintomas:** náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função dos rins/insuficiência aguda dos rins (ex. devido à nefrite intersticial), 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0041

Farmacêutico Responsável:

Dr. Luiz Donaduzzi - CRF-PR 5842

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/06/2014.**



## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 500 mg em embalagem com 100, 200, 480 ou 500 comprimidos.  
Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E ADOLESCENTES ACIMA DE 15 ANOS

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido de 500 mg contém:

dipirona monodratada ..... 500 mg  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

#### Cada comprimido de 1 g contém:

dipirona monodratada ..... 1 g  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio e talco.

### 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 tifoide, 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 ( $p < 0,05$ ). (Ajaonkar 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 500 mg e 1 g *versus* ácido acetilsalicílico 1 g 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 500 mg e 1 g de dipirona, 1 g de ácido acetilsalicílico e placebo, respectivamente. ( $p < 0,0001$  para ambos os grupos dipirona e  $p < 0,0150$  para ácido acetilsalicílico *versus* placebo). Observou-se uma tendência para início mais precoce de alívio da dor mais profunda com dipirona 500 mg e 1 g sobre 1 g de ácido acetilsalicílico. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados. (Martínez-Martín et al, 2001)

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

Tulunay FC, Ergun H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, ErdemogluAK, Varlikbas A, Gökşan B, Inan L. *The efficacy and safety of dipyron (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, Fragozo 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

**Farmacodinâmica:** 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-metilaminoantipirina (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 ciclo-oxigenase, 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.

**Farmacocinética:** 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 1 g de dipirona, o *clearance* renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/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 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 elevada sem 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:** em estudos em ratos e camundongos NMRI em tempo de vida, a dipirona não mostrou efeitos cancerígenos.

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento 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) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) 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 (isto é 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 5. 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

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 que implique em risco à vida, podendo ser 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/mm<sup>3</sup>) 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 (mal-estar geral p. ex., 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 4. 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.

**Reações anafiláticas/anafilactoides:** em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES):

- 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 (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos).

Antes da administração deste medicamento, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, este medicamento só deve ser administrado após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se este medicamento for administrado em tais circunstâncias, é requerido que seja realizada sob supervisão médica e em locais onde recursos para tratamento de emergência estejam disponíveis.

**Reações hipotensivas isoladas:** a administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide 9. 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 deste medicamento 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.

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.

**Gravidez e lactação:** 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 matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso deste medicamento durante a gravidez.

Recomenda-se não utilizar este medicamento durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso deste medicamento durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

Este medicamento não deve ser utilizado 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.

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

#### 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.

**Este medicamento não é recomendado para menores de 15 anos.**

**Outros grupos de risco:** (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### Efeitos na habilidade 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 (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

**Sensibilidade cruzada:** pacientes que apresentam reações anafilactóides 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

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

A administração concomitante da dipirona com 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 administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

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:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de 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:** dipirona monoidratada 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco a levemente amarelado, não sulcado.

Dipirona monoidratada 1 g apresenta-se na forma de um comprimido oblongo, branco a levemente amarelado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Modo de usar:** tomar os comprimidos com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.

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.

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

**Dipirona monoidratada comprimido 1 g:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: ½ a 1 comprimido 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.

Não há estudos dos efeitos deste medicamento comprimidos administrado 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 hepáticas e renais estarem prejudicadas.

**Este medicamento não deve ser partido ou 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 anafilactóides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

**Distúrbios do sistema imunológico:** a dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactóides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado 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/anafilactóides 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 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/anafilactóides 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 5. 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 este medicamento ter sido utilizado 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/anafilactóides); 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.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://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

MS - 1.2568.0041

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi CRF-PR 5842

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

## VENDA PROIBIDA NO COMÉRCIO

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/08/2015.**

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor 0800-709-9333

[cac@pratidonaduzzi.com.br](mailto:cac@pratidonaduzzi.com.br) / [www.pratidonaduzzi.com.br](http://www.pratidonaduzzi.com.br)

Registrado e fabricado por: PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145 - Centro Indl. Nilton Arruda - Toledo/PR

CNPJ 73.856.593/0001-66 - Indústria Brasileira

