dipirona monoidratada

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

500 mg/mL

dipirona monoidratada
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 500 mg/mL
Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL
Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
dipirona monoidratada..... 500 mg
veículo qsp.....1 mL
Excipientes: bissulfito de sódio, edetato dissódico dihidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A dipirona injetável foi comparada com placebo em estudos clínicos.
Um estudo comparou dipirona 1g IV versus placebo para cefaleia tensional em 60 pacientes.
Os pacientes que receberam dipirona mostraram uma melhora estatisticamente significante da dor ($p<0,05$) comparada com o placebo aos 30 minutos após administração. O ganho terapêutico foi de 30% em 30 minutos e 40% em 60 minutos, com resultados significativamente superiores para dipirona. Foram observadas reduções significativas na reincidência (dipirona = 25%, placebo = 50%) e uso de medicação de resgate (dipirona = 20%, placebo = 47,6%) para o grupo dipirona. (Bigal ME, 2002).
Outro estudo comparou dipirona 1g IV com placebo para o alívio da cefaleia tipo migrânea com aura e sem aura. Foram utilizados sete parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar náuseas, fotofobia e fonofobia. Os pacientes sem aura que receberam dipirona demonstraram uma melhora estatisticamente superior com 30 minutos (29,5% no grupo dipirona versus 10% no grupo placebo) e 60 minutos (65,9% com dipirona e 16,7% com placebo) ($p<0,05$). Os pacientes que apresentavam aura tiveram comportamento semelhante com 30% de
melhora no grupo dipirona versus 3,3% no grupo placebo com 30 minutos e 63,3% versus 13,3% para dipirona e placebo, respectivamente com 60 minutos ($p<0,05$). Houve melhora também em todos os sintomas associados quando comparados com indivíduos controle. (Bigal ME, 2002).

Referências bibliográficas
Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. *Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Braz J Med Biol Res. 2002 Oct;35(10):1139- 45. Epub 2002 Oct

13.
Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. *Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study*. Headache. 2002 Oct;42(9):862-71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Como a inibição da cicloxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, 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 cicloxigenase, a COX-3.

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Toxicidade crônica: As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes:

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

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

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

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

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

-gravidez e lactação (vide "Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação").

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9kg, dipirona monoidratada não deve ser administrada por via intravenosa; A dipirona monoidratada não deve ser administrada por via parenteral em pacientes com hipotensão ou hemodinâmica instável.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses ou pesando menos de 5kg, para uso intramuscular e não deve ser usado intravenoso em menores de 11 meses.

Categoria de risco na gravidez: D.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide "Reações adversas"). Ela pode ocorrer mesmo após dipirona ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se dipirona for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide "Contraindicações").

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

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

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com

cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide “Contraindicações”).

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

Reações anafiláticas/anafilactóides

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral (via intravenosa ou intramuscular) está associada a um maior risco de 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-angioedema;

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

-pacientes com urticária crônica;

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

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

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

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

Reações hipotensivas isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide “Reações Adversas”). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

-a injeção deve ser administrada lentamente;

-reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão preexistente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;

-deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de dipirona monoidratada em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica.

Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

A dipirona monoidratada deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

A injeção intravenosa deve ser administrada muito lentamente (sem exceder 1mL por minuto) para assegurar que a injeção possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactoide (vide “Reações Adversas”) e para minimizar os riscos de reações hipotensivas isoladas.

Lesão hepática induzida por drogas

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com

dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem
icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.
Gravidez: A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas as mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona monoidratada durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar dipirona monoidratada durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de dipirona monoidratada após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
A dipirona monoidratada não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.
Lactação: Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de dipirona monoidratada.
Populações especiais
Pacientes idosos e pacientes debilitados: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Crianças: crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9Kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada por via intravenosa (vide "Posologia").
Outros grupos de risco: vide "Contraindicações e Advertências".
Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.
Sensibilidade cruzada
Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona, podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras
A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.
Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados

concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.
valproato: a dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.
A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona.
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.
O uso 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-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

A dipirona monoidratada injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.
Prazo de validade: 24 meses a partir 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.

Após abertas, as ampolas de dipirona monoidratada devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.

Características físicas e organolépticas
Solução límpida e amarelada.

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
-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
-Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.
-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

A dipirona monoidratada injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.
Para assegurar que a administração parenteral de dipirona possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactoide e para minimizar o risco de reações hipotensivas isoladas (vide “Reações Adversas”), é

necessário que os pacientes estejam deitados e sob supervisão médica. Além disto, a administração intravenosa deve ser muito lenta, a uma velocidade de infusão que não exceda 1mL (500mg de dipirona/minuto), para prevenir reações hipotensivas.

Incompatibilidades/compatibilidades

A dipirona monoidratada pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer-lactato. Entretanto, tais soluções devem ser administradas imediatamente, uma vez que suas estabilidades são limitadas.

Devido à possibilidade de incompatibilidade, a solução de dipirona não deve ser administrada juntamente com outros medicamentos injetáveis.

POSOLOGIA

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

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

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

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral está associada com maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.

Caso a administração parenteral de dipirona seja considerada em crianças entre 3 e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular.

Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antipirético são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Visto que reações de hipotensão após administração da forma injetável podem ser dose-dependentes, a indicação de doses únicas maiores do que 1g de dipirona por via parenteral deve ser cuidadosamente considerada.

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 abaixo.

- **As seguintes dosagens são recomendadas**

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: em dose única de 2 a 5mL (IV ou IM); dose máxima diária de 10mL.

Crianças e lactentes: em crianças com idade inferior a 1 ano, dipirona monoidratada injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular.

As crianças devem receber dipirona monoidratada injetável conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso	Intravenosa (IV)	Intramuscular (IM)
Lactentes de 5 a 8kg	--	0,1 - 0,2mL
Crianças de 9 a 15kg	0,2 - 0,5mL	
Crianças de 16 a 23kg	0,3 - 0,8mL	
Crianças de 24 a 30kg	0,4 - 1,0mL	
Crianças de 31 a 45kg	0,5 - 1,5mL	
Crianças de 46 a 53kg	0,8 - 1,8mL	

Caso necessário, dipirona monoidratada injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.

Não há estudos dos efeitos de dipirona monoidratada injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Populações especiais

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção: Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios do sistema imunológico

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

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

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

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

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

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

Distúrbios do sangue e sistema linfático

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

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
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. A administração intravenosa rápida pode aumentar o risco de reações hipotensivas.

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.

Distúrbios gerais e no local da administração
Reações locais e dor podem aparecer no local da injeção, incluindo flebites.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico em baixas concentrações.

Distúrbios gastrintestinais
Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares
Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

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

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

DIZERES LEGAIS
MS 1.0387.0076
Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF – MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303- Ribeirão das Neves – MG
CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira
www.hypofarma.com.br
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 704 5144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Versão: 1.D

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/11/2019	3176614/19-5	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2019	3176614/19-5	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2019	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
27/03/2020	0925531201	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	--	--	Correção da descrição do excipiente conforme DCB	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
03/11/2020	3847008/20-0	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	--	--	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
12/05/2021	1824700/21-8	10452-GENÉRICO - Notificação de	--	--	--	--	Alteração dos Dizeres Legais.	VP	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12							VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
03/06/2021	2147424/21-9	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/06/2021	2147424/21-9	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/06/2021	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
03/10/2022	4772336/22-2	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2022	4772336/22-2	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2022	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 07/07/2022.	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/04/2025	0530174/25-1	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/2025	0530174/25-1	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/2025	**VP** 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
06/08/2025	1014197/25-2	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2025	1014197/25-2	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2025	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada na Lista de Medicamentos Referência (LMR) em 15/05/2025.	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
16/09/2026	* Será gerado após peticionamento	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2026	* Será gerado após peticionamento	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2026	**VP** 6. Como devo usar este medicamento? **VPS** 8. Posologia e modo de	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							usar		VD AMB X 5 ML