

ANADOR[®]

(dipirona monoidratada)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

comprimido

500mg e 1g

ANADOR®
dipirona monoidratada

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 500 mg: embalagem com 24, 128, 240 ou 512.
Comprimidos 1 g: embalagem com 4, 10 ou 20.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS.

COMPOSIÇÃO

ANADOR 500 mg:

Cada comprimido contém 500 mg de dipirona monoidratada.
Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

ANADOR 1 g:

Cada comprimido contém 1000 mg de dipirona monoidratada.
Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

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% "versus" 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 (AAS) 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 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 500 mg e 1 g sobre 1 g 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, Ozmenoğlu M, Boz C, ErdemogluAK, 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 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.

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA. Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se $3\% \pm 1\%$ para MAA, $6\% \pm 3\%$ para AA, $26\% \pm 8\%$ para AAA e $23\% \pm 4\%$ para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o "clearance" renal foi de $5 \text{ mL} \pm 2 \text{ mL/min}$ para MAA, $38 \text{ mL} \pm 13 \text{ mL/min}$ para AA, $61 \text{ mL} \pm 8 \text{ mL/min}$ para AAA, e $49 \text{ mL} \pm 5 \text{ mL/min}$ para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de $2,7 \pm 0,5$ horas para MAA, $3,7 \pm 1,3$ horas para AA, $9,5 \pm 1,5$ horas para AAA, e $11,2 \pm 1,5$ horas para FAA.

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

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 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 mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ANADOR não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, 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”).

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 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 à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm³) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide “Contraindicações”).

Reações cutâneas graves 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/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 ANADOR, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, ANADOR só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se ANADOR 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 ANADOR.

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 ANADOR 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.

ANADOR 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”).

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 interrompido e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzido 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 elevadas que foram matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de ANADOR durante a gravidez.

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

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. ANADOR 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 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 acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

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

Prazo de validade: ANADOR 500 mg possui validade de 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.

Características físicas e organolépticas

ANADOR 500 mg: Comprimido redondo quase branco, formato bi-plano, face superior com vinco e gravação “OEP” e sem gravação na face inferior.

ANADOR 1 g: Comprimido oblongo quase branco, face superior com vinco e gravação “N” na face inferior.

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

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

ANADOR comprimidos 1 g: 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 ANADOR 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 (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 ANADOR 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/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/anafilactoides 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 e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após ANADOR 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 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

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

MS – 1.8326.0471
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB070722A



Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/07/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas				
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	RESUBMISSÃO	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 10 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 20 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 80 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 128 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 512 500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 20 ML

28/11/2022	4987273/22-5 (Ressubmissão)	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2022	4987273/22-5 (Ressubmissão)	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2022	VP APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 10 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 20 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 80
------------	--------------------------------	---	------------	--------------------------------	---	------------	--	--------	--

23/11/2022	4973038/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/2022	4973038/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	VP APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 10 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 20 1 G COM CT BL AL PLAS PVC OPC X 80
18/07/2022	4438179/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	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?	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 128 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 240

ANADOR[®]
(dipirona monoidratada)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Oral

500 mg/ml

ANADOR®
dipirona monoidratada

APRESENTAÇÕES

Solução oral (Gotas) 500 mg/mL: frasco conta-gotas com 20 mL.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 500 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, ácido ascórbico, sacarina sódica di-hidratada, essência meio a meio, metabissulfito de sódio, sorbitol, corante amarelo de quinolina D&C nº 10, hidróxido de sódio, água purificada. Cada 1 mL de ANADOR Gotas equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 25mg de dipirona monoidratada.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes pediátricos

Estudo clínico comparativo, multinacional, randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia antipirética de dipirona, paracetamol e ibuprofeno em 628 crianças com febre, com idade entre 6 meses a 6 anos. Os três fármacos foram eficazes em baixar a temperatura em 555 pacientes que completaram o estudo. Taxas de normalização de temperatura no grupo dipirona e ibuprofeno (82% e 78%, respectivamente) foram significativamente maiores do que no grupo paracetamol (68%, $p = 0,004$). Depois de 4 a 6 horas, a temperatura média no grupo da dipirona foi significativamente menor que os demais grupos, demonstrando maior normalização da temperatura com a dipirona (Wong et al, 2001).

Em outro estudo clínico aberto, não comparativo foi usada dipirona oral na dose de 10-15 mg/kg cada 6-8 horas para avaliar a redução de temperatura em 93 pacientes pediátricos (3 meses a 12 anos) com febre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$). Resposta boa ou satisfatória foi observada em 92% dos pacientes (Izhar T, 1999).

Pacientes adultos

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, foi comparada a eficácia analgésica de dipirona solução oral 500 mg/mL (gotas), cetoprofeno formulação líquida (25 mg ou 50 mg) e placebo em 108 pacientes com idade acima de 18 anos (26 a 28 pacientes por tratamento) com dor pós episiotomia. Todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo para várias medidas de analgesia, incluindo 4-horas e 6-horas SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "bom" ou "excelente" por mais de 75% dos pacientes nos grupos de tratamento ativo comparado com 7,4% dos pacientes no grupo placebo (Olson et al, 1999).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clinical pediatrics*. 2001;40(6):313-24.
- Izhar, T. Novalgin in Pain and Fever. *J Pak Med Assoc*. 1999 Sep;49(9):226-7
- Olson NZ, Sunshine A, Zigelboim I, Lange R. Analgesic Efficacy of Liquid Ketoprofen Compared to Liquid Dipyrone and Placebo Administered Orally as Drops in Postepisiotomy Pain. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Apr;37(4):168-74.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo

específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da 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.

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 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 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 deram 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

ANADOR não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, 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”).

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 à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm³) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide “Contraindicações”).

Reações cutâneas graves 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”).

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-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 ANADOR, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, ANADOR só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se ANADOR 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 ANADOR.

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 ANADOR 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.

ANADOR 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”).

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 interrompido e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzido 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 às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de ANADOR durante a gravidez.

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

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

Outros grupos de risco: vide “Contraindicações” e “Advertências”.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações 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.

Atenção diabéticos: contém açúcar (sacarose líquida 3,5 g/5 mL). Portanto, para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral.

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 acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

ANADOR 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.

Características físicas e organolépticas

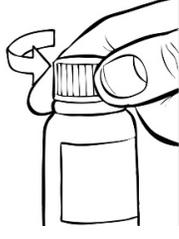
Solução límpida, amarela a amarelo-esverdeada ou amarelo-alaranjada.

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

<p>Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.</p>	
<p>Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.</p>	

Posologia

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

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

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

Cada 1 mL = 20 gotas

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas 4 vezes ao dia. As crianças devem receber ANADOR conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas	50 a 125
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)	500
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas	75 a 250
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas	125 a 375
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas	200 a 500
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas	250 a 750
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas	375 a 875
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)	3500

Peso (média de idade)	Dose	Solução oral (em mL)*	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5	62,5 a 125
	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5 mL)	500
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	2,5 a 5	125 a 250
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 mL)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	3,75 a 7,5	187,5 a 375
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5 mL)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10	250 a 500

	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 mL)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15	375 a 750
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 mL)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5	437,5 a 875
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5 mL)	3500

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

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia.

Não há estudos dos efeitos de ANADOR Gotas administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento 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 ANADOR 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/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/anafilactoides 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 e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após ANADOR 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 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

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

MS – 1.8326.0471

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92



Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB070722

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela Anvisa em 07/07/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	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 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 128 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 512 500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 20 ML

05/04/2021	1303074/21-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - - RDC 60/12	05/04/2021	1303074/21-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/04/2021	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 128 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 512 500 MG/ML SOLOR CT FR GOTVD AMB X 20 MIL
------------	--------------	---	------------	--------------	--	------------	----------------	--------	--