



MAGNOPYROL[®]
(dipirona)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Solução

50mg/mL



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MAGNOPYROL[®]
dipirona

APRESENTAÇÃO

Solução 50mg/mL: embalagem com 1 frasco contendo 100mL + copo dosador

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

dipirona 50mg
(equivalente a 52,56mg de dipirona monoidratada)

veículo q.s.p..... 1mL
(sacarose, benzoato de sódio, essência de caramelo, essência de chocolate, metabissulfito de sódio, corante caramelo, edetato dissódico e água)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antipirético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de dipirona xarope foi avaliada em um estudo clínico comparando com xarope de paracetamol em 120 crianças febris com idade entre 4 e 10 anos. Infecções virais do trato respiratório foram as principais queixas e as temperaturas de base foram comparáveis em ambos os grupos (38,4° C para a dipirona e 39,3° C para o paracetamol).

Trinta minutos após uma única dose foi observada redução acentuada na febre com ambas as drogas.

A dipirona pareceu ser significativamente superior ao paracetamol, 1,5 h a 6 h após a ingestão da droga. O início da ação foi a mesma com ambas as drogas, mas o efeito antipirético durou mais tempo com a dipirona. A faixa de dose foi 13,2-22,3mg/kg de dipirona e 15,0-39,2mg/kg de paracetamol. Altas doses de paracetamol não resultaram em um maior efeito antipirético. (Adam, 1994).

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-aminoantipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclooxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclooxigenase, a COX-3.

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 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 4000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa.

Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica:

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas.

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

Mutagenicidade:

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

Carcinogenicidade:

Em estudos em ratos e camundongos NMRI em tempo de vida, a dipirona não mostrou efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MAGNOPYROL[®] não deve ser administrado a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (isto é urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação).

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

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 que implique em risco para a vida,

podendo ser fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados 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 (mal estar geral p. ex., infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

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

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco para a vida, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilactoides

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas severas relacionadas à dipirona (vide “Contraindicações”):

- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos).

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

Reações hipotensivas isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide 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 (problemas do sistema circulatório) em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação ou com instabilidade circulatória ou insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

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

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

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

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes.

Gravidez e lactação

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona durante a gravidez.

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

MAGNOPYROL[®] 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.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de MAGNOPYROL[®].

Populações especiais

Pacientes idosos: em 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 5kg não devem ser tratadas com MAGNOPYROL[®]. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

Outros grupos de risco: vide Contraindicações e Advertências.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrado 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 da bupropiona. Portanto recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administrada concomitantemente.

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Para conservação de MAGNOPYROL® deve-se evitar local quente (ambiente com temperatura entre 30 e 40°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 18 meses.

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

Líquido límpido, viscoso, marrom e com odor de caramelo.

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

Recomenda-se que, para a administração da solução, seja utilizado o copo dosador que acompanha o frasco na embalagem.

Não é necessário agitar o produto.

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.

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 10 a 20mL em administração única ou até o máximo de 20mL, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAGNOPYROL® conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Solução oral (em mL)*
5 a 8kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5
	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5mL)
9 a 15kg (1 a 3 anos)	Dose única	2,5 a 5
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5mL)
16 a 23kg (4 a 6 anos)	Dose única	3,75 a 7,5
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5mL)
24 a 30kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10mL)
31 a 45kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15mL)
46 a 53kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5mL)



* utilizar copo dosador

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

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

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

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

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

Para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução (MAGNOPYROL®). Os carboidratos contidos em 5mL de solução correspondem a 3,5g de glicose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios do sistema imunológico

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

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

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

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

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactóides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema, e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave,

caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide Advertências). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após MAGNOPYROL[®] ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/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.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

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



III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.7817.0022

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira– CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I – Tamboré – Barueri – SP – CEP 06460-120

C.N.P.J: 61.082.426/0002-07- Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP)	Apresentações relacionadas
12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	Versão inicial	VP/VPS	Solução
18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE: / INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento ? / 6. Interações medicamentosas. 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas. III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução



MAGNOPYROL[®]
(dipirona)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Solução gotas

500mg/mL



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MAGNOPYROL[®]
dipirona

APRESENTAÇÕES:

Solução gotas: embalagens contendo 1 frasco com 10mL ou 20mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução gotas contém:

dipirona 500mg
(equivalente a 525,60mg de dipirona monoidratada)

veículo q.s.p 1mL
(fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, aroma de hortelã, corante amarelo FD&C nº 10, edetato dissódico, metabissulfito de sódio, glicerol, nitrogênio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água)

Cada 1mL de MAGNOPYROL[®] Gotas equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 25 mg de dipirona.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antipirético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes pediátricos:

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

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

Pacientes adultos:

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, foi comparada a eficácia analgésica de dipirona solução oral 500mg/mL (gotas), cetoprofeno formulação líquida (25mg ou 50mg) e placebo em 108 pacientes com idade acima de 18 anos (26 a 28 pacientes por tratamento) com dor pós episiotomia. Todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo para várias medidas de analgesia, incluindo 4-horas e 6-hora SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "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).

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-aminoantipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclooxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclooxigenase, a COX-3.

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda:

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa.

Os sinais de intoxicação foram sedação taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica:

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300mg de peso corporal/kg em ratos e até 100mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade:

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

Carcinogenicidade:

Em estudos em ratos e camundongos NMRI em tempo de vida, a dipirona não mostrou efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MAGNOPYROL[®] não deve ser administrado a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (isto é urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação).

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

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Agranulocitose induzida por dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave que implique em risco para a vida, podendo ser fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados a neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/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 (mal estar geral p. ex., infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

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

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco de vida, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilactoides

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide Contraindicações):

- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex benzoatos).

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

Reações hipotensivas isoladas

A administração de MAGNOPYROL[®] pode causar reações hipotensivas isoladas (vide Reações Adversas). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

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

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

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração MAGNOPYROL® 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.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes.

Gravidez e lactação

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona durante a gravidez.

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

MAGNOPYROL® não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

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

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 5kg não devem ser tratadas com dipirona. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

Outros grupos de risco: vide Contraindicações e Advertências.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Para conservação de MAGNOPYROL® deve-se evitar local quente (ambiente com temperatura entre 30 e 40°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses.

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, de cor amarela odor de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.



Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.



POSOLOGIA

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

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

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

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

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAGNOPYROL[®] gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas
5 a 8kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)
9 a 15kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)
16 a 23kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)
24 a 30kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)
31 a 45kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)
46 a 53kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg não devem ser tratadas com MAGNOPYROL[®].

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

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

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

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 MAGNOPYROL[®] ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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

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

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

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

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

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após MAGNOPYROL® ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/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.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

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



III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.7817.0022

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira– CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I – Tamboré – Barueri – SP – CEP 06460-120

C.N.P.J: 61.082.426/0002-07- Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	Versão inicial	VP/VPS	Solução gotas
18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução gotas



MAGNOPYROL[®] **(dipirona)**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

500mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MAGNOPYROL®
dipirona

APRESENTAÇÕES:

Comprimido 500mg: embalagem com 200 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

dipirona.....500mg
(equivalente a 525,60mg de dipirona monoidratada)
excipientes q.s.p.....1comprimido
(amido, povidona e estearato de magnésio)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antipirético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ação antipirética e analgésica da dipirona oral foi avaliada em estudos clínicos duplo-cego. Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifoide, 25 pacientes receberam 500mg de dipirona VO e 28 receberam 500mg 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 ($148^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$) quanto para o paracetamol ($128^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$), 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 1g 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 1g de dipirona variaram de 42% a 57,1% *vs* 19,6% a 28,6% para o placebo ($p<0,001$). (Tulunay et al, 2004).

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

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-aminoantipirina (4-AA). Como a inibição da ciclooxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclooxigenase, a COX-3.

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não-lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos

adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

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

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda:

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica:

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150mg/kg por dia) e cães (50mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300mg de peso corporal/kg em ratos e até 100mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade:

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

Carcinogenicidade:

Em estudos em ratos e camundongos NMRI em tempo de vida, a dipirona não mostrou efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MAGNOPYROL® não deve ser administrado a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (isto é urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);

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

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

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 que implique em risco à vida, podendo ser fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados a neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/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 (mal estar geral p. ex., infecção, febre persistente, nódos negros, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

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

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilactoides

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide Contraindicações):

- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos).

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

Reações hipotensivas isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide 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 utilizado com extrema cautela e a administração de MAGNOPYROL[®] em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica.

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

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

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes.

Gravidez e lactação

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona durante a gravidez.

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

MAGNOPYROL[®] não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de MAGNOPYROL[®].

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 5kg não devem ser tratadas com dipirona. MAGNOPYROL[®] comprimidos não é recomendado para menores de 15 anos.

Outros grupos de risco: vide Contraindicações e Advertências.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrado 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 da bupropiona. Portanto recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administrada concomitantemente.



Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Para conservação de MAGNOPYROL[®] deve-se evitar local quente (ambiente com temperatura entre 30 e 40°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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

Comprimido circular, branco a branco amarelado, com a marca “F” de um lado e liso do outro.

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

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

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

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

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.

Não há estudos dos efeitos de MAGNOPYROL[®] comprimidos administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

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

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

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções 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 (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilatóides. 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 MAGNOPYROL[®] ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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

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

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

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

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

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após MAGNOPYROL[®] ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/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.

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

10. SUPERDOSE

**Sintomas**

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

Tratamento

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

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



III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.7817.0022

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira– CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I – Tamboré – Barueri – SP – CEP 06460-120

C.N.P.J: 61.082.426/0002-07- Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP)	Apresentações relacionadas
12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0176857/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido
18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE: / INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento ? / 6. Interações medicamentosas. 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas. III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido