

Anexo A

SEDOL

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Drágeas embalagens com 20 e 200 unidades

Solução oral (gotas) frasco com 15 ml

Dipirona 300mg, mucato de isometepteno 30 mg, cafeína 30 mg

Dipirona 300mg/ml, cloridrato de isometepteno 50mg/ml, cafeína
30mg/ml

SEDOL drágeas

dipirona, mucato de isometepteno, cafeína

SEDOL solução oral - gotas

dipirona, cloridrato de isometepteno, cafeína

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SEDOL

dipirona, mucato de isometepteno, cafeína

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Drágea de 300 mg (dipirona) + 30 mg (mucato de isometepteno) + 30 mg (cafeína).

Embalagens com 20 e 200 unidades.

Solução oral (gotas) de 300 mg/ml (dipirona) + 50 mg/ml (cloridrato de isometepteno) + 30 mg/ml (cafeína).

Frasco gotejador de 15 ml.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS – SEDOL drágeas

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO – SEDOL gotas

COMPOSIÇÃO

Cada drágea contém:

Dipirona..... 300 mg

Mucato de isometepteno..... 30 mg

Cafeína anidra 30 mg

Excipiente q.s.p..... 1 drg

Excipientes: amido, manitol, talco, estearato de magnésio, povidona, álcool etílico, dióxido de silício coloidal, goma laca, sacarose, goma arábica, gelatina, carbonato de cálcio, corante vermelho Bordeaux, cera de carnaúba, cera de abelha, corante azul indigotina, corante amarelo n.º 10, água purificada.

Cada ml contém:

Dipirona..... 300 mg

Cloridrato de isometepteno..... 50 mg

Cafeína anidra 30 mg

Excipiente q.s.p..... 1 ml

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, essência de morango, corante vermelho Bordeaux, sacarina sódica, EDTA dissódico, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como analgésico e antiespasmódico, indicado para o tratamento de diversos tipos de cefaléias ou de dor abdominal tipo cólica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso combinado de analgésicos e adjuvantes, como a cafeína e o isometepteno que também possuem atividades antinociceptivas próprias, vem sendo cada vez mais considerado na terapia da dor, principalmente porque alguns tipos de dor não são fáceis de aliviar com os analgésicos convencionais.

A atividade analgésica da dipirona está incontestavelmente comprovada através de vários estudos clínicos e das evidências proporcionadas pelo intenso uso em várias décadas, e uma revisão do seu uso em cefaléias primárias agudas permitiu a conclusão que a dipirona é efetiva no tratamento das crises de cefaléia tensional e de enxaquecas, sem que se observe uma incidência importante de eventos adversos sérios nem de agranulocitose. O sinergismo da cafeína sobre os efeitos antinociceptivos da dipirona foram confirmados em um estudo com animais e em humanos³ tendo sido observado um início de ação mais rápido com a associação do que com a dipirona isolada. A associação do isometepteno com analgésicos foi considerada melhor alternativa à ergotamina no tratamento de cefaléias vasculares.

A eficácia da associação dipirona, isometepteno e cafeína (2 drágeas em dose única) foi avaliada por Klapetek em comparação com a combinação tartarato de ergotamina e cafeína (TEGK) e com placebo (doses únicas) em dois estudos clínicos duplo-cegos em 172 crises de enxaqueca. A intensidade da dor (ID), avaliada por uma escala de quatro pontos (3=muito forte; 0=ausente), apresentou redução no período de avaliação de duas horas com o uso das medicações ativas (associação de dipirona + isometepteno + cafeína – ID0=1,86.ID120=0,78; TEGK - ID0=1,93.ID120=0,87; NS). A ação analgésica foi mais consistente e constante durante todo o período de avaliação com a associação de dipirona + isometepteno + cafeína do que com o comparador ou com o placebo. Esse mesmo autor complementou o primeiro estudo em mais 40 pacientes confirmando um efeito analgésico da associação maior em relação ao tempo, quando comparado com o placebo.

Um estudo randomizado comparou a eficácia da associação de dipirona + isometepteno + cafeína com a da combinação dihidroergotamina, cafeína, butalbital e aminofenazona e a do placebo em pacientes com enxaquecas e cefaléias. Os resultados mostraram eficácia similar com o uso das medicações ativas e superioridade significante em relação ao placebo.

A eficácia, a tolerabilidade e a consistência da associação de dipirona + isometepteno + cafeína na terapia de crises de cefaléia primária leve a moderada foram comparadas com as do paracetamol e as do placebo em um estudo, duplo-cego, randomizado e duplocruzado.⁸ Foram avaliadas 243 crises em 81 pacientes, havendo redução da dor em 72,5% com a associação de dipirona + isometepteno + cafeína (duas drágeas), 54,5% com o paracetamol (1000 mg) e 49,2% com o placebo. A redução média da intensidade da dor foi maior com a associação de dipirona + isometepteno + cafeína do que com o placebo e com o paracetamol ($P<0,001$; aos 90min/120 min). Menos pacientes necessitaram medicação de resgate com o uso da associação de dipirona + isometepteno + cafeína (18,4%) do que com o paracetamol (37,7%;

$P=0,008$) e o placebo (43,8%; $P=0,0007$). Não ocorreram eventos adversos graves.

Referências bibliográficas:

1. Diaz-Reval MI et al. Cir Ciruj 2008; 76:241-6.
2. Ramaciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Cochrane Database Syst Rev 2007;18(2):CD004842.
3. Carvalho DS, Rabello GD, Figueiró JAB. RBM – Rev Bras Med 2007;64(6):273-8.
4. Johnson DE. Clin Med 1970;77:33-36.
5. Klapetek J. Med Welt 1973;24(18):745-7.
6. Klapetek J. Acta Universitatis Palackiananae Olomucensis 1974;74:249-57.
7. Forti F, Tannous P. Folha Med 1981;82(1):61-2.
8. Carvalho DS. Migrâneas e cefaléias 2009;12(2):78; T055.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SEDOL. contém como princípios ativos dipirona, mucato de isometepteno e cafeína. A dipirona, um eficaz analgésico não-opioide, é uma pró-droga que possui, ainda, atividade antipirética e antitérmica intensamente investigada. É amplamente utilizado na clínica, tanto em uso isolado como combinado a outros medicamentos. O isometepteno é um simpaticomimético de ação indireta com atividade vasoconstritora, que apresenta ação analgésica própria e potencializadora de analgésicos. A cafeína é um derivado xantínico que possui discreta ação sobre o sistema nervoso central e apresenta efeito vasoconstritor sobre as artérias cranianas, diminuindo o fluxo sanguíneo e a tensão do oxigênio no cérebro, podendo contribuir diretamente para o alívio de vários tipos de cefaléias, especialmente das enxaquecas, além de aumentar a potência dos analgésicos.

Propriedades Farmacodinâmicas – A dipirona ou metamizol, é um agente analgésico e antitérmico sintético extraído do alcatrão (anilina), pertencente ao grupo das pirazolonas. É uma pró-droga que após administração oral é rapidamente metabolizada, principalmente nos metabólitos ativos MAA (4-metilaminoantipirina) e 4-AA (4-amino-antipirina). Seu mecanismo de ação é multifatorial, incluindo ações sobre sistema nervoso periférico (prostaglandinas E1 e E2 e óxido nítrico) e central (por seu sinergismo peptidérgico [k], serotoninérgico [5HT1] e antagonismo glutaminérgico [NMDA]), como também em diferentes níveis de processamento da informação dolorosa. O efeito antinociceptivo periférico ocorre tanto por ativação dos canais de K⁺ sensíveis ao ATP e por inibição da ativação da adenilciclase por substâncias hiperalgésicas como por bloqueio direto do influxo de cálcio no nociceptor. A ação analgésica central é exercida pelos metabólitos ativos 4-MAA e 4-AA que são capazes de inibir as cicloxigenases (COX -1,2 e 3) e atuar em vários níveis sinergicamente com o sistema peptidérgico (endorfina e encefalinas) e serotonina, além de atuar sobre áreas talâmicas.

Sua potência como inibidor da síntese de prostaglandinas é similar à do ácido acetilsalicílico. A dipirona parece atuar, ainda, sobre os centros hipotalâmicos reguladores da temperatura para a redução da febre.

O isometepteno é um espasmolítico simpaticomimético de ação indireta com atividade vasoconstritora. A vasoconstrição é mediada tanto por mecanismos indiretos (uma ação tiramina-símile) como diretos, que envolvem principalmente um agonismo com os adrenoceptores αA e α2C, enquanto que os adrenoceptores α1 parecem ter ação limitada. A ação vasoconstritora sobre os vasos sanguíneos cranianos é especialmente útil no tratamento das enxaquecas. A ação simpaticomimética efetua-se somente sobre a musculatura lisa, sendo raríssimos, portanto, os efeitos cardíacos e sobre o sistema nervoso central.

A cafeína possui discreta ação sobre o sistema nervoso central estimulando os processos cerebrais, inclusive a capacidade de concentração e raciocínio. Paralelamente, apresenta uma ação vasoconstritora sobre as artérias cranianas.

Postula-se que possui, ainda, atividade analgésica pelo bloqueio das ações periféricas pró-nociceptivas da adenosina, ativação da via central de noradenosina e estimulação do sistema nervoso central com ações subsequentes sobre a percepção da dor. A cafeína ativa, também, os neurônios noradrenérgicos e parece afetar a liberação de dopamina local. Em alguns tipos de cefaléia e estados dolorosos a cafeína produz efeito analgésico. A cafeína aumenta a atividade antinociceptiva dos analgésicos e dos antiinflamatórios não-esteroides por mecanismos farmacodinâmicos.

Propriedades Farmacocinéticas – A dipirona é rapidamente absorvida após administração oral e é hidrolisada no suco gástrico para o metabólito ativo 4-metilaminoantipirina (4-MAA), mais potente do que a dipirona; o 4-MAA é metabolizado no fígado em um segundo metabólito ativo, o 4-aminoantipirina (4-AA) e em outros metabólitos. Níveis plasmáticos são obtidos rapidamente, pois 58% do fármaco se fixam às proteínas plasmáticas, mas nenhum metabólito se liga extensivamente às proteínas do plasma. Foram detectados os metabólitos da dipirona no líquido cerebrospinal. A excreção é predominantemente renal; a meia-vida de eliminação do 4-MAA é de 2-3 horas e a do 4-AA, de 4-5 horas. Os efeitos analgésicos correlacionam-se com as concentrações dos metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA) e alcançam seu máximo em 40-60 minutos após a ingestão, sendo efetivos por 6-8 horas. Os metabólitos da dipirona se distribuem no leite materno.

O isometepteno pertence à série de aminas alifáticas dos agentes adrenérgicos. É bem absorvido depois da administração oral, sendo completamente metabolizado preferentemente por oxidação do grupo dimetilalil em dois isômeros (trans e cis) que são excretados totalmente em até 35 horas. O perfil de excreção urinária mostra um pico máximo às 5 horas, com a maior parte excretada em menos de 24 horas. Um metabólito secundário pode ser convertido em haptaminol.

A cafeína, uma metilxantina estruturalmente relacionada à teofilina, é bem absorvida após a administração oral. A capacidade total de ligação proteica é de 36%. Após a administração oral se distribui amplamente nos tecidos e, devido à sua lipofilia e ligação proteica limitada, rapidamente atravessa a barreira hematoencefálica distribuindo-se no fluido cerebroespinal de forma semelhante ao plasma. Em adultos, o volume de distribuição é de 35 a 40 l (0,53 a 0,56 l/kg); em pacientes com cirrose em média 0,38 l/kg (0,19 a 0,49 l/kg). O metabolismo é essencialmente hepático, ocorrendo os metabólitos ativos paraxantina, teobromina e teofilina. A excreção no leite materno é considerada segura, sendo compatível com o aleitamento. A cafeína e seu metabólito teofilina são eliminados na urina. Em adultos, aproximadamente 1% da dose de cafeína é excretada de forma inalterada na urina; a meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Estados de hipersensibilidade e intolerância à dipirona (ou a derivados pirazolônicos) ou aos demais componentes da fórmula do produto.

SEDOL está contraindicado nas crises de hipertensão arterial, na presença de discrasias sanguíneas, de transtornos do sistema hematopoiético, de insuficiente função da medula óssea ou de determinadas doenças metabólicas, como porfiria hepática ou deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase.

O uso de SEDOL é contraindicado em dosagem elevada por período prolongado sem supervisão médica.

SEDOL drágeas - Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

SEDOL solução oral - Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

SEDOL deve ser administrado com cuidado a pacientes hipertensos e a pacientes cuja pressão arterial sistólica esteja abaixo de 100 mmHg ou cuja função circulatória seja inconstante (ex. circulação debilitada associada a infarto do miocárdio, lesões múltiplas ou choque circulatório recente).

Caso ocorra leve agitação e/ou aumento dos batimentos cardíacos, a dose diária de SEDOL deve ser reduzida, o que deverá determinar o desaparecimento imediato dos sintomas, não havendo necessidade de tratamento especial.

Recomenda-se cautela em pacientes com asma brônquica ou infecções respiratórias crônicas e em pacientes sensíveis a analgésicos e antiinflamatórios (asma causada por analgésicos, intolerância a analgésicos) e que são, portanto, suscetíveis a crises de asma induzidas por medicamentos ou choque anafilático ocasionado por dipirona. Embora a intolerância a analgésicos seja extremamente rara, o risco de choque é maior após a administração parenteral do que por via oral ou retal.

Pacientes com o sistema hematopoiético debilitado (ex. pacientes citoestáticos) só deverão utilizar dipirona sob supervisão médica e atento monitoramento laboratorial.

Caso ocorram sinais sugestivos de agranulocitose ou trombocitopenia, recomenda-se a interrupção do tratamento com o produto. A administração de SEDOL a pacientes com amigdalite ou qualquer outra condição que afete a boca e garganta, deve ser exercida com especial cuidado, uma vez que, a condição existente poderá mascarar um sintoma prévio de agranulocitose (angina agranulocítica).

Indivíduos que reajam a bebidas alcoólicas (mesmo em pequenas quantidades), espirrando, lacrimejando, apresentando acentuado rubor, como também indivíduos com alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabelo e agentes preservativos devem utilizar o produto com muito cuidado.

Pacientes extremamente sensíveis à cafeína, não devem tomar SEDOL à noite para evitar dificuldades de conciliar o sono.

O aparecimento de coloração avermelhada espontânea na urina significa eliminação do ácido rubazônico, um metabólito inócuo da dipirona.

SEDOL drágeas - Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Portanto, SEDOL drágeas pode ser substituído por SEDOL gotas, que não contém açúcar.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez e lactação: categoria C de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

SEDOL não deve ser administrada durante o período de lactação, pois metabólitos da dipirona podem passar para o leite materno. Se necessário o seu uso, a amamentação deve ser interrompida.

Pacientes idosos: aconselha-se o uso de doses menores para pessoas idosas e/ou debilitadas. A fim de prevenir distúrbios do sono em pessoas idosas e sensíveis, SEDOL não deve ser administrada à noite.

Insuficiência renal: não existe experiência com o uso de SEDOL por pacientes com transtornos renais, porém não é recomendado o uso de altas doses ou por longos períodos nestes pacientes.

Insuficiência hepática: não existe experiência com o uso de SEDOL por pacientes com disfunção hepática, porém não é recomendado o uso de altas doses ou por longos períodos nestes pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

SEDOL não deve ser tomado concomitante a bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos do álcool pela presença da dipirona.

Em pacientes recebendo concomitante tratamento com ciclosporina, os níveis de ciclosporina no plasma podem ser reduzidos, sendo recomendados dosagens da concentração plasmática de ciclosporina a intervalos regulares.

Pode ocorrer hipotermia grave quando SEDOL for associada à clorpromazina.

Podem ocorrer reações hipertensivas graves com o uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

A cafeína pode reduzir a ação sedativa dos ansiolíticos (benzodiazepínicos).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Conservar o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

SEDOL drágeas tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

SEDOL solução oral tem validade de 18 meses a partir da data de sua 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.

As drágeas de SEDOL têm cor marrom e superfície brilhante e lisa. A solução oral de SEDOL é um líquido límpido, vermelho, com sabor e odor característicos de morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

SEDOL drágeas

Crianças maiores de 12 anos e adultos: 1 a 2 drágeas (em dose única) a cada 6 horas ou 4 vezes ao dia. A dose diária máxima de 8 drágeas (4 x 2 drágeas) não deve ser excedida.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

SEDOL gotas

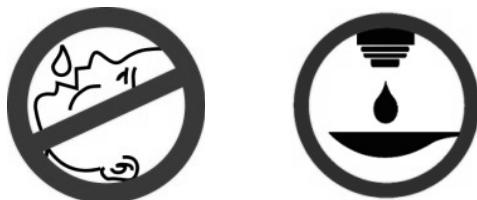
Se necessário, as gotas podem ser misturadas com um pouco de água.

As recomendações posológicas com relação ao peso (idade) são:

Peso (idade)	Dose Única	Dose Diária Máxima
crianças 9 - 15 kg (1 - 3 anos)	8 a 14 gotas	56 gotas (4 x 14 gotas)
crianças 16 - 21 kg (4 - 6 anos)	15 a 18 gotas	72 gotas (4 x 18 gotas)
crianças 22 - 28 kg (7 - 9 anos)	20 a 27 gotas	108 gotas (4 x 27 gotas)
crianças 29 - 40 kg (10 - 12 anos)	29 a 36 gotas	144 gotas (4 x 36 gotas)
crianças 40 - 50 kg (13 - 14 anos)	38 a 45 gotas	180 gotas (4 x 45 gotas)
a partir de 15 anos e adultos	30 a 60 gotas	240 gotas (4 x 60 gotas)

* 1 ml é equivalente a 30 gotas.

Modo de usar:



SEDOL gotas não deve ser administrado diretamente na boca das crianças; recomenda-se utilizar uma colher para pingar as gotas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas a SEDOL são as reações cutâneas. As reações mais graves são choque anafilático e discrasias sanguíneas, que raramente ocorrem com o uso da medicação. As frequências de ocorrência das reações são apresentadas abaixo:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): reações cutâneas (exantema)

Reação rara (< 1/10.000): choque anafilático, discrasias sanguíneas (tais como: agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia), aumento da frequência cardíaca e irritabilidade. Apesar de serem ocorrências raras, o choque anafilático e as discrasias sanguíneas podem envolver ameaça à vida e podem ocorrer mesmo se a dipirona tiver sido administrada previamente, sem qualquer efeito adverso.

Os sintomas de agranulocitose são: febre alta, sensação de frio, garganta inflamada, dificuldade em engolir, lesões inflamatórias na boca, nariz e garganta, assim como nas regiões genital e anal. Imediata interrupção da medicação é a indicação para a completa recuperação. Portanto, se uma inesperada piora for observada, se a febre não ceder ou se reincidir, ou se lesões dolorosas ocorrerem nas mucosas, principalmente da boca, nariz ou garganta, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

A trombocitopenia pode levar à tendência de sangramentos, podendo ocorrer pequenas hemorragias na pele e mucosas.

Já o aumento da frequência cardíaca e a irritabilidade são sintomas breves e podem ser evitados com a redução da dose.

Reações de frequência desconhecida: hipotermia e reações de hipersensibilidade afetando a pele (exantema), a conjuntiva e as mucosas da cavidade鼻-faríngea. Também podem ocorrer efeitos colaterais simpaticotônicos como náusea, rubor, suor ou dor de cabeça. Esses sintomas desaparecem em geral com a redução de dose.

Reações em grupos especiais de pacientes (frequência desconhecida): em alguns pacientes, especialmente aqueles com história de doença renal, ou em casos de superdose, insuficiência renal transitória, como oligúria e anúria acompanhadas de proteinúria e inflamação do tecido renal (nefrite intersticial) podem ser observadas.

Crises de asma podem ser observadas em pacientes predispostos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

A ingestão de doses elevadas do produto pode causar os seguintes sintomas e sinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, variações da pressão arterial, alterações da temperatura corporal, disfunção renal (proteinúria, hematúria, oligúria, anúria). Em casos mais graves, vertigem, sonolência, convulsões e coma e arritmias cardíacas (taquicardia) que podem evoluir para choque.

Nesses casos, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e o paciente deve procurar assistência médica de emergência ou um centro de intoxicação para que sejam tomadas as providências médicas adequadas.

A orientação médica imediata é fundamental, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

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

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

DIZERES LEGAIS

Solução oral – gotas – Frasco com 15 ml - Reg. MS nº 1.0715.0152.001-1

Caixa com 20 drágeas - Reg. MS nº 1.0715.0152.002-8

Caixa com 200 drágeas - Reg. MS nº 1.0715.0152.004-4

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/06/2013



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	1ª submissão