

Difebril

dipirona sódica – DCB: 03121

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

DIFEBRIL comprimidos - Embalagem contendo 100 comprimidos*
DIFEBRIL solução oral/gotas - Embalagem contendo um frasco goteador de 10 mL ou 20 mL**

COMPRIMIDOS: USO ORAL ADULTO

SOLUÇÃO ORAL / GOTAS: USO ORAL ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral/gotas de **DIFEBRIL** contém:
dipirona sódica 500 mg
Excipientes q.s.p. 1 mL
(edetato dissódico, metabisulfito de potássio, propilenoglicol, sacarina sódica e água purificada)

Cada comprimido de **DIFEBRIL** contém:

dipirona sódica 500 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, croscarmellose sódica, álcool etílico, povidona, carmelose, estearato de magnésio e dióxido de silício)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **DIFEBRIL** é um medicamento à base de dipirona sódica utilizado para aliviar a dor e/ou febre, o que ocorre em 30 a 60 minutos após a sua administração e geralmente dura aproximadamente 4 horas.

Indicações do medicamento: **DIFEBRIL** é indicado como analgésico e antitérmico.

Riscos do medicamento: este medicamento é contraindicado na faixa etária inferior a três meses.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe também se estiver amamentando.

Em pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade de desenvolvimento de insuficiência hepática e renal.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

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

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Aspecto físico e características organolépticas:

Comprimido: comprimido circular de cor branca
Solução oral/gotas: solução amarela, límpida, inodora e sabor amargo

Modo de usar:

Comprimidos: recomenda-se que os comprimidos sejam deglutidos sem mastigar e com líquido suficiente (aproximadamente ½ a 1 copo).

Solução oral/gotas: abra o frasco retirando a tampa. Vire o frasco com o conta-gotas para baixo e aperte levemente o frasco para iniciar o gotejamento. Cada 1 mL = 20 gotas. Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças, utilize uma colher para pingar as gotinhas.

Posologia:

DIFEBRIL não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico. A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antitérmico são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram aproximadamente 4 horas. O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos inerentes à medicação, ao paciente.

Comprimidos 500 mg: Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia. Doses maiores, somente a critério médico.

Solução oral/gotas: cada 1 mL = 20 gotas (quando o frasco for mantido na posição vertical para gotear a quantidade pretendida de gotas conforme indicado em “modo de uso”). 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 **DIFEBRIL** gotas conforme o seu peso seguindo a orientação deste esquema:

De 3 a 11 meses (5 a 8 Kg): 2 a 5 gotas até 4 vezes ao dia.
De 1 a 3 anos (9 a 15 Kg): 3 a 10 gotas até 4 vezes ao dia.
De 4 a 6 anos (16 a 21 Kg): 5 a 15 gotas até 4 vezes ao dia.
De 7 a 9 anos (24 a 30 Kg): 8 a 20 gotas até 4 vezes ao dia.
De 10 a 12 anos (31 a 45 Kg): 10 a 30 gotas até 4 vezes ao dia.
De 13 a 14 anos (46 a 53 Kg): 15 a 35 gotas até 4 vezes ao dia.

Posologia para casos especiais: em pacientes com insuficiência dos rins ou do fígado, desaconselha-se o uso de altas doses de dipirona sódica, visto que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento a curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona sódica a longo prazo em pacientes com insuficiência dos rins ou do fígado. Em pacientes idosos e debilitados deve-se considerar a possibilidade de desenvolvimento de insuficiência dos rins e do fígado.

Conduza necessária caso haja esgotamento de administração: baseando-se nos sintomas, reintroduzir a medicação respeitando sempre os horários e intervalos recomendados. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DE SEU CIRURGIÃO-DENTISTA.

Cuidados de conservação e uso: **DIFEBRIL** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. **DIFEBRIL** possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. **Não use o produto se o prazo de validade estiver vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: A dipirona sódica é um derivado pirazolônico não-narcótico com efeitos analgésico e antipirético. O seu mecanismo de ação não se encontra completamente investigado. Alguns dados indicam que a dipirona sódica e seu principal metabólito (4-N-metilaminoantipirina) possuem mecanismo de ação central e periférico combinados.

Farmacocinética: Após administração oral, a dipirona sódica é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta do MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética do MAA não é extensivamente alterada quando a dipirona sódica é administrada concomitantemente a alimentos. Principalmente o MAA, mas também o 4-aminoantipirina (FAA), 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 FAA, 18% para AAA e 14% para AA. Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona sódica. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona sódica, o “clearance” renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA. Em 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. 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.

Resultados de eficácia: A eficácia da dipirona sódica está comprovada nos seguintes estudos: “Treatment of fever in childhood.” (ADAM, D. 1994); Ref “Estudo duplo-cego comparativo entre acetaminofen, dipirona e placebo na dor pós-operatória em urologia.” (RUBINSTEIN, I. 1986); Ref “Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multiclinical, randomized, modified double-blind study.” (WONG, A. 2001); Ref “Avaliação indireta da biodisponibilidade e da dose terapêutica eficaz de dipirona/supositório no tratamento de hiperpirexia em pediatria.” (ALMEIDA, S. 1986); Ref

INDICAÇÕES

Analgésico e antipirético.

CONTRAINDICAÇÕES

DIFEBRIL não deve ser administrado a pacientes com: hipersensibilidade à dipirona sódica ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex.: fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose em relação a um destes medicamentos; em certas doenças metabólicas tais como: porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria) e deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise); função da medula

óssea insuficiente (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético; asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, ou seja, em pacientes com desenvolvimento anterior de broncoespasmo ou outras reações anafilatóides (ex.: urticária, rinite, angioedema) provocadas por salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos (ex.: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno); crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg; e, durante os três primeiros e três últimos meses de gravidez.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A dipirona sódica pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar monitorização das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona sódica. Não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona sódica. Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona sódica em exames de laboratório.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações anafiláticas/anafilatóides: Raramente a dipirona sódica pode causar reações anafiláticas/anafilatóides que, em casos muito raros, podem se tornar graves e com risco de vida. Estas reações podem ocorrer mesmo após **DIFEBRIL** ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações. Tais reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona sódica sob a forma de comprimidos ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após administração. Tipicamente, reações anafiláticas/anafilatóides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, inchaço), dispnéia e, menos frequentemente, sintomas gastrointestinais. 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, estas reações aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos.

Outras reações cutâneas e de mucosas: Além das manifestações cutâneas e de mucosas de reações anafiláticas/anafilatóides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções fixadas por medicamentos; raramente, exantema; e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell.

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/anafilatóides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Reações hematológicas: Podem desenvolver-se raramente leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas e podem ocorrer mesmo após **DIFEBRIL** ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Agranulocitose pode representar risco de vida. 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 antibióticoterapia, 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. Sinais típicos de trombopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Outras reações adversas: Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história 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.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Ver item “Modo de usar” em Informações ao Paciente.

POSOLOGIA

Ver item “Posologia” em Informações ao paciente.

ADVERTÊNCIAS

Em caso de ocorrência de sinais sugestivos de agranulocitose ou trombopenia, deve-se interromper o tratamento com **DIFEBRIL** imediatamente e realizar contagem de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos). A interrupção do tratamento com **DIFEBRIL** não deve ser adiada até que os resultados dos testes laboratoriais estejam disponíveis. A administração de dipirona sódica pode causar reações hipotensivas isoladas. Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral. Além disto, o risco de reações hipotensivas graves desse tipo é aumentado: se a administração parenteral não for realizada lentamente; em pacientes que apresentam hipotensão pré-existente; em pacientes com depleção volumétrica ou desidratação, instabilidade circulatória ou insuficiência circulatória incipiente; bem como em pacientes com febre excepcionalmente alta (hiperpirexia). Nestes pacientes, a dipirona sódica deve ser indicada com extrema cautela e a administração de **DIFEBRIL** em tais circunstâncias deve ser realizada sob supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação de hipotensão. É recomendada supervisão médica quando se administra em crianças com mais de 3 meses e crianças pequenas. Por segurança e para eficácia destas apresentações, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez e lactação: Recomenda-se não utilizar **DIFEBRIL** durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de **DIFEBRIL** durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. **DIFEBRIL**, entretanto não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, visto que, embora a dipirona sódica seja uma fármica 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. A lactação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso de **DIFEBRIL** (dipirona sódica), devido à excreção dos metabólitos da dipirona sódica no leite materno.

DIFEBRIL está classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Em pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade de desenvolvimento de insuficiência hepática e renal. Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com **DIFEBRIL**. É recomendada supervisão médica quando se administrar a crianças com mais de 3 meses e crianças pequenas.

Restrições a grupos de risco: Pacientes que apresentam reações anafilatóides à dipirona sódica podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras analgésicos não-narcóticos (ex.: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona sódica, podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas (ex.: fenazona, propifenazona) ou pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona). Os seguintes pacientes apresentam risco especial para reações anafilatóides graves possivelmente relacionadas à dipirona sódica: pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema; pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante; pacientes com urticária crônica; pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser um indicio de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada; pacientes com intolerância a corantes (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos). Em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser absolutamente evitada, tais como em pacientes com coronariopatia grave ou estenose relevante dos vasos sanguíneos que suprem o cérebro, a dipirona sódica deve ser administrada somente sob monitorização hemodinâmica. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, desaconselha-se o uso de altas doses de dipirona sódica, visto que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento a curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona sódica a longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade de desenvolvimento de insuficiência hepática e renal.

SUPERDOSAGEM

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/ insuficiência renal aguda e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central e queda da pressão sanguínea, bem como arritmias cardíacas. Após administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo pode provocar coloração avermelhada na urina. Não existe antídoto específico conhecido para dipirona sódica. 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. O principal metabólito da dipirona sódica pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

ARMAZENAGEM

DIFEBRIL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. **DIFEBRIL** possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

*Fabricado por: CIFARMA - Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias - Bicas - CEP: 33040-130 - Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20 - Indústria

**CIFARMA - Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 - Km 5,5 - Jardim Guanabara - CEP: 74675-090
Goiânia - GO - CNPJ: 17.562.075/0001-69 - Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Dr^a Michele Caldeira Landim CRF/GO: 5122

Reg MS: 1.1560.0022

