DORILEN®
dipirona monoidratada + cloridrato de adifenina + cloridrato de prometazina

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Solução oral

(500 mg + 10 mg + 5 mg)/1,5 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DORILEN®
dipirona monoidratada + cloridrato de adifenina + cloridrato de prometazina

APRESENTAÇÕES
Solução oral de (500 mg + 10 mg + 5 mg)/1,5 mL. Embalagem contendo um frasco gotejador com 15 ou 20 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada 1,5 mL de solução oral contém:
dipirona*.....500,0 mg
cloridrato de adifenina.....10,0 mg
cloridrato de prometazina.....5,0 mg
veículo** q.s.p.....1,5 mL
*****equivalente a 527,029 mg de dipirona monoidratada
******sorbitol, ácido cítrico e água purificada.

Cada mL contém 22 gotas e cada 1,5 mL contém 33 gotas.
Cada gota da solução contém:
- 15,15 mg de dipirona
- 0,15 mg de cloridrato de prometazina
- 0,30 mg de cloridrato de adifenina

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
DORILEN® é indicado nas manifestações dolorosas em geral como antipirético; nas dores espásticas em geral como cólicas do trato gastrintestinal, cólicas renais e hepáticas; cefaleia; nevralgias, mialgias, artralgias, dores pós-operatórias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A associação das três substâncias - dipirona, cloridrato de prometazina e cloridrato de adifenina - justifica-se, pois, ao lado da ação analgésica, antiespasmódica e antipirética da dipirona, destacam-se as ações de relaxante da musculatura lisa da adifenina, que reforça a ação antiespasmódica da dipirona e as ações sedativa, colinérgica, antiemética e anti-histamínica da prometazina. A associação destas drogas permite uma potencialização dos efeitos, observando-se resposta rápida.

O uso da dipirona na dor severa foi documentado em volumosa quantidade de estudos clínicos, existindo consenso geral de que a dipirona pode frequentemente substituir a morfina, sendo às vezes, até mesmo superior aos opiáceos. Sua eficácia analgésica vem sendo confirmada pelo seu amplo uso clínico por mais de 60 anos no tratamento da dor de intensidade moderada ou severa, no pós-operatório[1], na cólica renal[2], biliar[3] e no pós-parto[4].
Um estudo clínico foi realizado com a associação dipirona + adifenina + prometazina via oral na síndrome complexa dolorosa regional do membro inferior tratada com bloqueio venoso regional com clonidina + lidocaína. A clonidina por via venosa regional foi eficaz para o tratamento da síndrome complexa dolorosa regional (SCDR) em membro inferior. Em adição, foi recentemente publicado que na SCDR existe uma resposta inflamatória local exagerada, secundária à lesão tissular. Este estudo visou avaliar a eficácia da associação da dipirona (analgesia/bloqueio direto de receptores da PGE2 na hiperalgesia inflamatória) + adifenina (antiespasmódica) + prometazina (sedação) por via oral com a clonidina/lidocaína via locorregional em pacientes portadores de SCDR em membro inferior. Participaram do estudo 20 pacientes com (SCDR) em membro inferior de forma prospectiva, duplamente encoberta e aleatória, divididos em dois grupos de 10 pacientes cada. O grupo controle (GC) recebeu 30 µg de clonidina + 1 mg/kg de lidocaína + salina para volume final 20 mL por via locorregional. O grupo de estudo (GE) recebeu por via oral, de 6 em 6 horas por dia, durante l semana, 01 dose (dipirona 500 mg + adifenina 10 mg + prometazina 5 mg) em adição ao bloqueio semelhante ao do GC. Os bloqueios foram

realizados semanalmente, por três semanas consecutivas. Foi avaliada analgesia pela escala analógica numérica de dor (VAS) e consumo de analgésico de resgate. P < 0,05 foi considerado significativo.

Como resultado, apenas o GE apresentou menor consumo diário de cetoprofeno 7, como analgésico de resgate e 14 dias após a realização do primeiro procedimento. A comparação entre os grupos demonstrou que o GE apresentou menor consumo analgésico de cetoprofeno no sétimo dia de avaliação, comparado com o GC, o que permaneceu até o final do período do estudo (p < 0,05). Com base nos resultados, conclui-se que a administração oral da associação dipirona + adifenina + prometazina foi eficaz no controle da dor em SCDR de membro inferior após a primeira aplicação, indicando que quando foi feita a opção da realização de apenas 3 bloqueios semanais, a associação acima é indicada[5].

A morfina é a droga de escolha para pacientes com dor crônica de origem oncológica, porém o seu uso crônico e doses crescentes estão relacionados com o surgimento de efeitos colaterais. Um estudo foi realizado com a associação (dipirona + adifenina + prometazina) em 20 pacientes com dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina. O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração por via oral da associação dipirona (analgesia e anti-inflamatória através do bloqueio direto de receptores da PGE2 na hiperalgesia inflamatória) + adifenina (antiespasmódica) + prometazina (sedação) em pacientes de dor crônica de origem oncológica em uso de morfina seria capaz de proporcionar uma melhor qualidade da analgesia e a redução da dose empregada de opioide. A dose mínima usada de morfina foi de 60 mg/dia, durante 1 semana em pacientes avaliados em uma Clínica de Dor do HC-FMRP-USP. Os pacientes receberam por via oral, no período de 6 h em 6 horas, 1 dose da associação (dipirona 500 mg + adifenina 10 mg + prometazina 5 mg) diária pelo período de 1 semana, mantendo uso da morfina por via oral na dose necessária e requerida pelo paciente; a dose da morfina, assim como o valor do VAS (Escala Analógica Visual) para a quantificação da intensidade da dor, foram analisados no início e no final do período. No início do período, a dose diária média de morfina foi de x=3,5 mg/dia 7 (dose máx. 120 mg/dia e mínima 60 mg/dia).

Ao final do período, 7 pacientes estavam em uso da mesma dose inicial de morfina (6 com dose de 60 mg/dia e 1 com dose de 90 mg/dia); porém 13 pacientes apresentaram redução da dose inicial, com dose média final de X=50,5 mg/dia (dose máxima de 90 mg/dia e mín. 20 mg/dia). Quanto ao valor de VAS, todos os pacientes apresentaram quedas dos valores iniciais; o valor medido inicial foi de X=8,85 (máx. 10 e mín. 6), sendo que o valor médio final foi de x=3,45 (máx. 8 e mín. 0), onde 05 desses com valor em torno de VAS=3 e apenas 02 pacientes referiram pouca melhora da dor (com valores de VAS reduzidos de 10p/ e de 09 p08), porém com redução da dose de morfina. Com base nos resultados conclui-se que a administração conjunta da associação dipirona + adifenina + prometazina por 1 semana em pacientes sofrendo de dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina, resultou em melhora da eficácia analgésica, com possibilidade de redução da dose de opioide[6].

Referências bibliográficas

1. Lal A, Pandey K, Chandra P, et al. Dipyrone for treatment of post-operative pain. Anaesthesia. 1973;28(1):43-7.
2. Simons, E. Zur spamolyse und analgesie in der urologie. Méd Welt 1964;2553.
3. Demlin GL. Therapie der cholecystitis und cholelithiasis. Med Klin 1959;54: 1543.
4. Konig NA, et al. Dipirona magnesiana no trabalho de parto. ver Bras Clin Ter.1972;1:809.
5. Lima ICPR. Associação dipirona + adifenina + promet azina via oral na síndrome complexa dolorosa regional do membro inferior tratada com bloqueio venoso regional com clonidina + lidocaína. 7° Congresso Brasileiro de dor, 2006, Gramado. Revi sta Dor - Anais de Congresso, 2006; 5:165- 1.
6. Lima ICPR. Efeito antinociceptivo e no consumo de opioides na associação dipirona + adifenina + prometazina nos pacientes com dor crônica de origem neoplásica nos pacientes com dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina. 7° Congresso Brasileiro de Dor, 2006, Gramado. Revista Dor. Anais de Congresso, 2006; 5: 165-2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

dipirona

A dipirona ou metamizol é um analgésico bastante eficaz sendo utilizado em praticamente todo o espectro de queixas dolorosas. Além de seu efeito analgésico apresenta efeito antipirético, antiespasmódico e anti-inflamatório devido à sua ação inibitória sobre a COX-2. Apresenta índice terapêutico bastante alto que parcialmente explica a ocorrência rara de quadros de intoxicação por superdose ou efeitos indesejáveis dose-dependente.

Seus efeitos antipirético e analgésico são devidos à ação periférica e central sendo seu efeito anti-inflamatório relacionado à inibição da COX-2.

Indicação terapêutica
A dipirona proporciona ação analgésica, antiespasmódica, anti-inflamatória e antipirética.
Vários métodos em diversas espécies animais foram usados para demonstrar o efeito analgésico da dipirona. Em um modelo, por exemplo, foram comparados os efeitos analgésicos de diversas substâncias sobre a dor provocada por estímulo elétrico na polpa dental de cães. Todas as drogas foram administradas por via subcutânea. A dipirona foi o analgésico mais eficaz. Em outro modelo foram usados coelhos. O estímulo elétrico foi aplicado na polpa dental dos dentes, dos dentes anteriores. Neste estudo somente a dose mais elevada da dipirona igualou-se à da antipirina. Usando estímulo elétrico na base da cauda de ratos como modelo de dor, o efeito analgésico da dipirona foi comparável ao obtido por narcóticos. Outros estudos revelaram resultados semelhantes em camundongos, confirmando a eficaz ação analgésica da dipirona. Nestes estudos demonstrando-se que a dose eficaz média (DE-50) da dipirona foi de 267,5 mg/Kg que relacionada com a dose letal média (DL-50), revelou índice terapêutico de 9,1 (DE-50/DL-50). A Dose letal média da dipirona foi de 49 mg/Kg (39 – 61 mg/Kg), sendo muito menos tóxica que de outros analgésicos usados na comparação (aminopirina, antipirina e isopropil antipirina).
O efeito espasmolítico da dipirona foi observado in vitro utilizando-se cólon de cavalos e útero de coelhos e cobaias. Em alguns estudos, a dipirona demonstrou efeito bronqueolítico. Em todos os estudos a Dipirona foi de 10 a 20 vezes menos tóxica que as drogas de comparação (aminopirina e fenilbutazona).
A atividade anti-inflamatória da dipirona foi bastante investigada. Dose oral de 750 mg/kg inibiu o edema da pata do rato produzido por formalina, dextrana, serotonina e clara de ovo. A dose eficaz média para a inibição do edema provocado por Kaolin foi de 400 mg/Kg com índice terapêutico similar ao dos anti-inflamatórios não hormonais utilizados (salicilato de sódio, fenilbutazona e aminopirina). Outros estudos confirmaram os efeitos anti-inflamatórios da dipirona, tendo também sido observada ação inibitória sobre a permeabilidade capilar do vaso sanguíneo. O efeito antipirético da dipirona foi demonstrado em diversos modelos de experimentação animal, variando a dose eficaz de acordo com as condições do teste; coelhos; 300 mg/kg; ratos (via oral), 20 e 40 mg/kg; coelhos, retomo da temperatura aos níveis normais após 2 horas.

prometazina
A prometazina possui efeitos anti-histamínico, sedativo, antiemético e anticolinérgico. Como um anti-histamínico, atua por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina. A prometazina antagoniza em vários graus, mas não em todos, os efeitos farmacológicos da histamina. A prometazina é um agente bloqueador dos receptores Hl. Em adição à ação anti-histamínica, comprovou ser clinicamente útil como sedativo e antiemético. Na dose terapêutica, a prometazina não produz efeitos significativos no sistema cardiovascular. A prometazina é bem absorvida pelo trato gastrintestinal. Os efeitos clínicos são aparentes em 20 minutos após administração oral e geralmente durante de 4 a 6 horas. A prometazina é metabolizada pelo fígado em vários compostos; os sulfóxidos de prometazina e N-dimetilprometazina são os metabólitos predominantes aparecendo na urina.

Indicação terapêutica
As indicações terapêuticas da prometazina são as ações anti-histamínicas preventivas em alergias, controle de náuseas e vômitos, controle da profilaxia da cinetose, controle na dor pelo efeito de sedação quando em associação com meperidina, dipirona ou outros analgésicos. No pré e pós-operatório e sedação obstétrica.
Na terapia adjunta com outros analgésicos para controle da dor pós-operatória.

adifenina
A adifenina tem como propriedades farmacológicas os efeitos antiespasmódico e parassimpatolítico. A adifenina foi reivindicada por ter efeitos periféricos fracos similares àqueles da atropina junto com uma ação antiespasmódica direta e uma ação anestésica local e é usada para o alívio de espasmos viscerais.
Sua ação relaxante da musculatura lisa se deve a um mecanismo competitivo antagonista não específico da acetilcolina pelo receptor de atropina e sua ação na musculatura lisa intestinal é explicada por um efeito anestésico local, o qual interrompe os reflexos locais regulando, assim o tônus e a motilidade intestinais.
Em doses terapêuticas, a ação no tubo digestivo não compromete os mecanismos secretórios do intestino.

Indicação terapêutica

Entre as indicações terapêuticas da adifenina estão a disfagia espástica, os espasmos gastrintestinais, a gastrite, a úlcera gástrica, a úlcera duodenal, a colite espasmódica, a cólica hepática, a discinesia biliar e a cólica nefrótica.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

dipirona

Estudos farmacocinéticos revelam que sua meia-vida é de 6, 8 horas sendo sua eliminação por via renal. Cerca de 90% da dose oral tem absorção gastrintestinal sob forma inalterada e sob forma de seus metabólitos 4-aminoantipirina.

A concentração plasmática máxima ocorre em 60 a 90 minutos. Sua distribuição é feita em todo o organismo. Seu metabolismo é hepático. Sua tolerabilidade é muito boa.

A dipirona foi administrada a ratos e cães por via intravenosa, oral e retal. Após administração intravenosa de doses de 50 mg/Kg de dipirona C, a radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após cinco minutos da administração, o teor sanguíneo era de apenas 7% (ratos) e 13% (cães).

A absorção oral em ratos e cães foi rápida, uniforme e virtualmente completa após administração de 50 mg/kg de dipirona C. A radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após 5 minutos da administração, os níveis sanguíneos foram de 60% a 80% da concentração máxima.

Supositórios contendo 1000 mg de dipirona foram administrados por via retal a cães. A absorção da droga foi mais lenta e menos uniforme do que o observado com a via oral. Apesar da dose ser mais elevada a concentração máxima plasmática foi a metade da obtida por via oral.

No período de 2 a 8 horas após a administração os níveis sanguíneos mantiveram em platô. Após este período, a concentração caiu de modo similar à administração oral e intravenosa. As comparações das AUCs para as três vias demonstraram que a absorção retal foi 50 a 60% menor que a oral. A meia-vida de eliminação do sangue foi de 3 horas para o rato e de 5 horas para o cão. Com um a dois dias após a dose, a concentração caiu 1% a 3% da concentração máxima. Numa subsequente fase de eliminação lenta, a concentração caiu com uma meia-vida de 10 dias para o rato e 4 dias para o cão. Cerca de 90% da dose foi eliminada pela urina.

prometazina

A prometazina é bem absorvida por via oral ou intramuscular. O pico das concentrações plasmáticas é atingido cerca de 2 a 3 horas após a administração.

Embora a biodisponibilidade por via oral seja menor que a sistêmica. Ela atravessa a barreira placentária e hematoencefálica e há a excreção pelo leite materno. A ligação às proteínas plasmáticas chega a ser de 76 a 96% no sangue. A prometazina é metabolizada por sulfóxido de prometazina e também para N-desmethylpromethazina. É excretada pela urina e pela bile, assim como os seus metabólitos. A meia-vida da prometazina é de 5 a 14 horas conforme têm sido reportada.

adifenina

A adifenina possui efeitos periféricos similares aos da atropina junto com uma ação antiespasmódica direta e uma ação anestésica local e é usada para o alívio de espasmos viscerais. Sua ação relaxante da musculatura lisa se deve a um mecanismo competitivo antagonista não específico da acetilcolina pelo receptor de atropina e sua ação na musculatura lisa intestinal é explicada por um efeito anestésico local, o qual interrompe os reflexos locais regulando, assim o tônus e a motilidade intestinais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula do produto.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que apresentam problemas renais, hipertensão arterial, doenças cardíacas e nos vasos sanguíneos, no fígado e alterações específicas do sangue tais como agranulocitopenia e a deficiência genética da glicose-6-fosfato-desidrogenase. Pacientes com presença de úlcera gastroduodenal não devem fazer uso deste medicamento.

Também está contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos derivados pirazolônicos (como fenilbutazona) ou ao ácido acetilsalicílico, particularmente, naqueles pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico precipita crises de asma, urticária ou rinite aguda; história de agranulocitose independente da origem; deficiência de G-6-PD (risco de hemólise); porfiria.

Durante a gestação e aleitamento.

É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal, principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

Perguntar à paciente se está amamentando.

No período de amamentação, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos, inclusive este, são excretados no leite materno, podendo causar reações indesejáveis para o bebê.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

DORILEN® solução oral: Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, recomenda- se o controle periódico do quadro laboratorial hematológico. A dipirona pode inibir a função plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes.

Agranulocitose: induzida pela dipirona, é um evento raro de origem imunoalérgica, com duração de no mínimo uma semana. Esta reação é muito rara, mas pode ser fatal. A agranulocitose não é dose dependente e pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento.
Os pacientes devem ser alertados para suspender a medicação e consultar imediatamente seu médico caso apareça algum dos seguintes sinais ou sintomas que podem estar relacionados com a neutropenia: febre, calafrios, inflamação da garganta, ulcerações na cavidade oral. No caso ele neutropenia (< 1.500 neutrófilos/mm^3) o tratamento deve ser descontinuado e o hemograma realizado prontamente, para controlar e monitorar o quadro até o retomo à normalidade.

Choque anafilático: esta reação ocorre principalmente em indivíduos sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser prescrita com cuidado a pacientes asmáticos ou atópicos.
Em pacientes com insuficiência renal grave, a posologia deve ser diminuída.
A administração de dipirona nos casos de amigdalite ou outras afecções do bucofaringe merece cuidado especial, pois as alterações pré-existentes podem mascarar os sintomas iniciais da angina agranulocítica.
Utilizar a dipirona com cuidado em hipotensos ou pacientes com instabilidade circulatória.
A dipirona eleve ser usada com cautela em pacientes com asma pré-existente.
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. Os pacientes com insuficiência cardíaca, usuários de diuréticos e idosos possuem maior risco ele toxicidade renal. O uso do medicamento nestes pacientes deve ser cauteloso e os pacientes monitorados adequadamente.
A prometazina é um anti-histamínico, ou seja, um antialérgico que deve ser utilizado com cuidado.
A segurança do uso em crianças menores de 2 anos de idade não está estabelecida. Embora não esteja confirmado, a ingestão concomitante da prometazina com sedativos fenotiazínicos pode provocar a Síndrome da morte súbita infantil, por isso este medicamento não deve ser utilizado neste grupo de pacientes.
Pessoas portadoras de epilepsia devem tomar este medicamento com cuidado, devido ao possível aumento da potência dos medicamentos para epilepsia provocada pela prometazina.

Durante a gestação e aleitamento.
É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal, principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.
Perguntar à paciente se está amamentando.
A amamentação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido a possível excreção pelo leite materno.

Gravidez - Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento é absolutamente contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica.
Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal (fechamento do Ductus arteriosus), principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Durante o tratamento, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento. 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, demonstram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.
Durante o tratamento com este medicamento, por conter dipirona sódica, pode-se observar uma coloração avermelhada na urina, devido à excreção do metabólito rubazônico, porém, isto não tem nenhuma implicação clínica ou toxicológica.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento pode ser utilizado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamento-medicamento

dipirona aumenta a ação de:

• **Anti-inflamatórios não hormonais:** quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, têm efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando à redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento, como por exemplo, o naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, nimesulida, fentiazaco.
• **Anticoagulantes orais:** aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (varfarina e a fenindiona) podendo acentuar o efeito da dipirona sobre a mucosa gástrica.
• **Hipoglicemiantes orais:** a atividade hipoglicemiante das sulfonilureias (glimepirida) é aumentada.
• **clorpromazina:** provocam o aumento elas reações adversas da clorpromazina, um antipsicótico, apresentando como principal efeito da interação a hipotermia, visão turva ou qualquer alteração na visão, movimentos de torção do corpo por efeitos extrapiramidais distônicos, hipotensão arterial, obstipação, enjoos, sonolência, secura na boca e congestão nasal.

dipirona diminui a ação de:

• **ciclosporina:** a dipirona sódica pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar um monitoramento das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona sódica.

prometazina pode aumentar a ação de:

• **Tranquilizantes ou Barbitúricos:** tais como o fenobarbita1, etc. Pode ocorrer a potencialização da atividade sedativa.
• **Analgésicos narcóticos:** morfina, codeína, hidroxicodona, fentanila e tramadol.
• **Antitussígenos:** codeína.
• **metadona.**
• **clonidina.**
• **Hipnóticos:** clordiazepóxido, diazepam, clonazepam e outros.
• **Antidepressivos tricíclicos.**
• **lítio**

prometazina pode aumentar as reações indesejáveis de:
• **Antidepressivos imipramínicos.**

• **lítio**
• **Antiparkinsonianos:** levodopa, selegilina, triexifenidil.
• **Anticolinérgicos:** biperideno, benzidamina, diciclomina, Hyoscyamus niger (meimendro) belladonna.
• **disopiramida**
• **Neurolépticos fenotiazínicos:** maleato de levomepromazina.

adifenina:
• Não são conhecidas reações de interação medicamentosa com a adifenina. Por ter ações similares às da atropina, pode-se ter um aumento das reações indesejáveis quando este é associado a anticolinérgicos tais como a benzidamina, diciclomina, meimendro e a belladonna.

Interações medicamento-alimento
Não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona sódica.

Interações medicamento-exame laboratorial
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona sódica em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 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:
Solução límpida, amarela, sem odor e com sabor amargo, isenta de partículas e material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Solução Oral
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS
Posologia:
Dose média para adultos: 33 a 66 gotas (1,5 mL a 3 mL), a intervalos mínimos de 6 horas. Doses maiores, a critério médico.
Dose máxima diária recomendada: 264 gotas/dia.
Dose média para crianças acima de 2 anos de idade: 8 a 16 gotas, a intervalos mínimos de 6 horas.
Doses maiores a critério médico.
Dose máxima diária recomendada: 70 gotas/dia.

DORILEN® não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.
Este medicamento não é de uso contínuo. Se após 3 dias de uso, persistirem os sintomas de febre e dores, deve ser procurado orientação médica. Longos períodos de uso deste medicamento, somente através de orientação médica.

DORILEN® não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reações Comuns:
Reações cutâneas: prurido na pele ou erupções.
Queda da pressão arterial.
Outras: algumas vezes a urina com pH ácido pode apresentar coloração avermelhada. Este fato pode ser decorrente da presença do ácido rubazônico, metabólito presente em baixa concentração, fato sem significado clínico ou toxicológico. Perda de apetite, náuseas, desconforto epigástrico e constipação ou diarreia, secura na boca, vias respiratórias (às vezes induzindo a tosse), retenção e frequência urinária, disúria, pirose, febre, vermelhidão cutânea, glaucoma, paralisia da pupila do globo ocular, dores de cabeça, pele seca.
Reações de sonolência e dificuldades motoras: O efeito mais frequente dos antagonistas H1 de primeira geração (prometazina) é a sedação. Embora a sedação possa ser um adjuvante desejável no tratamento de alguns pacientes, ela pode interferir nas atividades diurnas. A ingestão concomitante com álcool compromete as habilidades motoras. Outras ações adversas centrais incluem tontura, tinido, cansaço, falta de coordenação, fadiga, visão borrada, diplopia, euforia, nervosismo, insônia e tremores.

Reações Raras:
Reações alérgicas: choque anafilático.
Reações gástricas: náuseas, vômitos, diarreia. Dor de garganta, inflamação da boca, dificuldades de engolir, mal-estar e calafrios.
Asma: têm sido reportados casos de crise asmática, particularmente em pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico.

Reações Muito Raras:
Efeitos colaterais renais: insuficiência renal aguda, nefropatia.
Reações hematológicas: agranulocitose; anemia e trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não devem ser utilizadas doses superiores às recomendadas. A interrupção repentina deste medicamento não causa efeitos desagradáveis, nem risco, apenas não terá mais efeito terapêutico.
A margem de segurança da dipirona é bem ampla. Podem ocorrer sintomas tais como: vômitos, vertigens e sonolência. Não existe antídoto específico para a dipirona e o tratamento da superdose é, portanto, sintomático.
Deve-se instituir a lavagem gástrica e administração de carvão ativado, pode-se aplicar se necessário, um tratamento para reposição de fluídos e eletrólitos perdidos, correção da acidose e administração de glicose.
Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.6773.0210
Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira
CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 05.044.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

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

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br

bula-prof-640115-LEG-v0

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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/05/2018	0402357/18-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Solução oral: Frascos com 15 e 20 mL
20/05/2020	1582082/20-3	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2019	3240587/19-1	Cancelamento de Registro da Apresentação	02/12/2019	Notificação para exclusão da bula da forma farmacêutica solução injetável conforme publicação de cancelamento	VP / VPS	Solução oral: Frascos com 15 e 20 mL
20/04/2021	1512406/21-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	Solução oral: Frascos com 15 e 20 mL
-	-	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oral de (500 mg + 10 mg + 5 mg) / 1,5 mL. Frasco gotejador contendo 15 ou 20 mL.

DORILEN®
dipirona monoidratada + cloridrato de adifenina + cloridrato de prometazina

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido

500 mg + 10 mg + 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DORILEN®
dipirona + cloridrato de adifenina + cloridrato de prometazina

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 500 mg + 10 mg + 5 mg. Embalagem contendo 12, 16, 100 ou 120 unidades.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 500 mg + 10 mg + 5 mg contém:
dipirona monoidratada*.....567,920 mg
cloridrato de adifenina .....10 mg
cloridrato de prometazina .....5 mg
excipiente** q.s.p.....1 com
*equivalente a 500 mg de dipirona
**croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício e celulose microcristalina

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
DORILEN® é indicado nas manifestações dolorosas em geral como antipirético; nas dores espásticas em geral como cólicas do trato gastrintestinal, cólicas renais e hepáticas; cefaleia; nevralgias, mialgias, artralgias, dores pós-operatórias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A associação das três substâncias - dipirona, cloridrato de prometazina e cloridrato de adifenina - justifica-se, pois, ao lado da ação analgésica, antiespasmódica e antipirética da dipirona, destacam-se as ações de relaxante da musculatura lisa da adifenina, que reforça a ação antiespasmódica da dipirona e as ações sedativa, colinérgica, antiemética e anti-histamínica da prometazina. A associação destas drogas permite uma potencialização dos efeitos, observando-se resposta rápida.

O uso da dipirona na dor severa foi documentado em volumosa quantidade de estudos clínicos, existindo consenso geral de que a dipirona pode frequentemente substituir a morfina, sendo às vezes, até mesmo superior aos opiáceos. Sua eficácia analgésica vem sendo confirmada pelo seu amplo uso clínico por mais de 60 anos no tratamento da dor de intensidade moderada ou severa, no pós-operatório[1], na cólica renal[2], biliar[3] e no pós-parto[4].
Um estudo clínico foi realizado com a associação dipirona + adifenina + prometazina via oral na síndrome complexa dolorosa regional do membro inferior tratada com bloqueio venoso regional com clonidina + lidocaína. A clonidina por via venosa regional foi eficaz para o tratamento da síndrome complexa dolorosa regional (SCDR) em membro inferior. Em adição, foi recentemente publicado que na SCDR existe uma resposta inflamatória local exagerada, secundária à lesão tissular. Este estudo visou avaliar a eficácia da associação da dipirona (analgesia/bloqueio direto de receptores da PGE2 na hiperalgesia inflamatória) + adifenina (antiespasmódica) + prometazina (sedação) por via oral com a clonidina/lidocaína via locorregional em pacientes portadores de SCDR em membro inferior. Participaram do estudo 20 pacientes com (SCDR) em membro inferior de forma prospectiva, duplamente encoberta e aleatória, divididos em dois grupos de 10 pacientes cada. O grupo controle (GC) recebeu 30 µg de clonidina + 1 mg/kg de lidocaína + salina para volume final 20 mL por via locorregional. O grupo de estudo (GE) recebeu por via oral, de 6 em 6 horas por dia, durante l semana, 01 dose (dipirona 500 mg + adifenina 10 mg + prometazina 5 mg) em adição ao bloqueio semelhante ao do GC. Os bloqueios foram realizados semanalmente, por três semanas consecutivas. Foi avaliada analgesia pela escala analógica numérica de dor (VAS) e consumo de analgésico de resgate. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Como resultado, apenas o GE apresentou menor consumo diário de cetoprofeno 7, como analgésico de resgate e 14 dias após a realização do primeiro procedimento. A comparação entre os grupos demonstrou que o GE apresentou menor consumo analgésico de cetoprofeno no sétimo dia de avaliação, comparado com o GC, o que permaneceu até o final do período do estudo ($p < 0,05$). Com base nos resultados, conclui-se que a administração oral da associação dipirona + adifenina + prometazina foi eficaz no controle da dor em SCDR de membro inferior após a primeira aplicação, indicando que quando foi feita a opção da realização de apenas 3 bloqueios semanais, a associação acima é indicada[5].

A morfina é a droga de escolha para pacientes com dor crônica de origem oncológica, porém o seu uso crônico e doses crescentes estão relacionados com o surgimento de efeitos colaterais. Um estudo foi realizado com a associação (dipirona + adifenina + prometazina) em 20 pacientes com dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina. O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração por via oral da associação dipirona (analgesia e anti-inflamatória através do bloqueio direto de receptores da PGE2 na hiperalgesia inflamatória) + adifenina (antiespasmódica) + prometazina (sedação) em pacientes de dor crônica de origem oncológica em uso de morfina seria capaz de proporcionar uma melhor qualidade da analgesia e a redução da dose empregada de opioide. A dose mínima usada de morfina foi de 60 mg/dia, durante 1 semana em pacientes avaliados em uma Clínica de Dor do HC-FMRP-USP. Os pacientes receberam por via oral, no período de 6 h em 6 horas, 1 dose da associação (dipirona 500 mg + adifenina 10 mg + prometazina 5 mg) diária pelo período de 1 semana, mantendo uso da morfina por via oral na dose necessária e requerida pelo paciente; a dose da morfina, assim como o valor do VAS (Escala Analógica Visual) para a quantificação da intensidade da dor, foram analisados no início e no final do período. No início do período, a dose diária média de morfina foi de x=3,5 mg/dia 7 (dose máx. 120 mg/dia e mínima 60 mg/dia).

Ao final do período, 7 pacientes estavam em uso da mesma dose inicial de morfina (6 com dose de 60 mg/dia e 1 com dose de 90mg/dia); porém 13 pacientes apresentaram redução da dose inicial, com dose média final de X=50,5 mg/dia (dose máxima de 90 mg/dia e mín. 20 mg/dia). Quanto ao valor de VAS, todos os pacientes apresentaram quedas dos valores iniciais; o valor medido inicial foi de X=8,85 (máx. 10 e mín. 6), sendo que o valor médio final foi de x=3,45 (máx. 8 e mín. 0), onde 05 desses com valor em torno de VAS=3 e apenas 02 pacientes referiram pouca melhora da dor (com valores de VAS reduzidos de 10p/ e de 09 p08), porém com redução da dose de morfina. Com base nos resultados conclui-se que a administração conjunta da associação dipirona + adifenina + prometazina por 1 semana em pacientes sofrendo de dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina, resultou em melhora da eficácia analgésica, com possibilidade de redução da dose de opioide[6].

Referências bibliográficas

1. Lal A, Pandey K, Chandra P, et al. Dipyrone for treatment of post-operative pain. Anaesthesia. 1973;28(1):43-7.
2. Simons, E. Zur spamolyse und analgesie in der urologie. Méd Welt 1964;2553.
3. Demlin GL. Therapie der cholecystitis und cholelithiasis. Med Klin 1959;54: 1543.
4. Konig NA, et al. Dipirona magnesiana no trabalho de parto. ver Bras Clin Ter.1972;1:809.
5. Lima ICPR. Associação dipirona + adifenina + promet azina via oral na síndrome complexa dolorosa regional do membro inferior tratada com bloqueio venoso regional com clonidina + lidocaína. 7° Congresso Brasileiro de dor, 2006, Gramado. Revi sta Dor - Anais de Congresso, 2006; 5:165- 1.
6. Lima ICPR. Efeito antinociceptivo e no consumo de opioides na associação dipirona + adifenina + prometazina nos pacientes com dor crônica de origem neoplásica nos pacientes com dor crônica de origem neoplásica em uso de morfina. 7° Congresso Brasileiro de Dor, 2006, Gramado. Revista Dor. Anais de Congresso, 2006; 5: 165-2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

dipirona

A dipirona ou metamizol é um analgésico bastante eficaz sendo utilizado em praticamente todo o espectro de queixas dolorosas. Além de seu efeito analgésico apresenta efeito antipirético, antiespasmódico e anti-inflamatório devido à sua ação inibitória sobre a COX-2. Apresenta índice terapêutico bastante alto que parcialmente explica a ocorrência rara de quadros de intoxicação por superdose ou efeitos indesejáveis dose-dependente.
Seus efeitos antipirético e analgésico são devidos à ação periférica e central sendo seu efeito anti-inflamatório relacionado à inibição da COX-2.

Indicação terapêutica

A dipirona proporciona ação analgésica, antiespasmódica, anti-inflamatória e antipirética.
Vários métodos em diversas espécies animais foram usados para demonstrar o efeito analgésico da dipirona. Em um modelo, por exemplo, foram comparados os efeitos analgésicos de diversas substâncias sobre a dor provocada por estímulo elétrico na polpa dental de cães. Todas as drogas foram administradas por via subcutânea. A dipirona foi o analgésico mais eficaz. Em outro modelo foram usados coelhos. O estímulo elétrico foi aplicado na polpa dental dos dentes, dos dentes anteriores. Neste estudo somente a dose mais elevada da dipirona igualou-se à da antipirina. Usando estímulo elétrico na base da cauda de ratos como modelo de dor, o efeito analgésico da dipirona foi comparável ao obtido por narcóticos. Outros estudos revelaram resultados semelhantes em camundongos, confirmando a eficaz ação analgésica da dipirona. Nestes estudos demonstrando-se que a dose eficaz média (DE-50) da dipirona foi de 267,5 mg/Kg que relacionada com a dose letal média (DL-50), revelou índice terapêutico de 9,1 (DE-50/DL-50). A Dose letal média da dipirona foi de 49 mg/Kg (39 – 61 mg/Kg), sendo muito menos tóxica que de outros analgésicos usados na comparação (aminopirina, antipirina e isopropil antipirina).
O efeito espasmolítico da dipirona foi observado in vitro utilizando-se cólon de cavalos e útero de coelhos e cobaias. Em alguns estudos, a dipirona demonstrou efeito bronqueolítico. Em todos os estudos a dipirona foi de 10 a 20

vezes menos tóxica que as drogas de comparação (aminopirina e fenilbutazona). A atividade anti-inflamatória da dipirona foi bastante investigada. Dose oral de 750 mg/kg inibiu o edema da pata do rato produzido por formalina, dextrana, serotonina e clara de ovo. A dose eficaz média para a inibição do edema provocado por Kaolin foi de 400 mg/Kg com índice terapêutico similar ao dos anti-inflamatórios não hormonais utilizados (salicilato de sódio, fenilbutazona e aminopirina). Outros estudos confirmaram os efeitos anti-inflamatórios da dipirona, tendo também sido observada ação inibitória sobre a permeabilidade capilar do vaso sanguíneo. O efeito antipirético da dipirona foi demonstrado em diversos modelos de experimentação animal, variando a dose eficaz de acordo com as condições do teste; coelhos; 300 mg/kg; ratos (via oral), 20 e 40 mg/kg; coelhos, retomo da temperatura aos níveis normais após 2 horas.

prometazina
A prometazina possui efeitos anti-histamínico, sedativo, antiemético e anticolinérgico. Como um anti-histamínico, atua por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina. A prometazina antagoniza em vários graus, mas não em todos, os efeitos farmacológicos da histamina. A prometazina é um agente bloqueador dos receptores Hl. Em adição à ação anti-histamínica, comprovou ser clinicamente útil como sedativo e antiemético. Na dose terapêutica, a prometazina não produz efeitos significativos no sistema cardiovascular. A prometazina é bem absorvida pelo trato gastrintestinal. Os efeitos clínicos são aparentes em 20 minutos após administração oral e geralmente durante 4 a 6 horas. A prometazina é metabolizada pelo fígado em vários compostos; os sulfóxidos de prometazina e N-dimetilprometazina são os metabólitos predominantes aparecendo na urina.

Indicação terapêutica
As indicações terapêuticas da prometazina são as ações anti-histamínicas preventivas em alergias, controle de náuseas e vômitos, controle da profilaxia da cinetose, controle na dor pelo efeito de sedação quando em associação com meperidina, dipirona ou outros analgésicos. No pré e pós-operatório e sedação obstétrica.
Na terapia adjunta com outros analgésicos para controle da dor pós-operatória.

adifenina
A adifenina tem como propriedades farmacológicas os efeitos antiespasmódico e parassimpatolítico. A adifenina foi reivindicada por ter efeitos periféricos fracos similares àqueles da atropina junto com uma ação antiespasmódica direta e uma ação anestésica local e é usada para o alívio de espasmos viscerais.
Sua ação relaxante da musculatura lisa se deve a um mecanismo competitivo antagonista não específico da acetilcolina pelo receptor de atropina e sua ação na musculatura lisa intestinal é explicada por um efeito anestésico local, o qual interrompe os reflexos locais regulando, assim o tônus e a motilidade intestinais.
Em doses terapêuticas, a ação no tubo digestivo não compromete os mecanismos secretórios do intestino.

Indicação terapêutica
Entre as indicações terapêuticas da adifenina estão a disfagia espástica, os espasmos gastrintestinais, a gastrite, a úlcera gástrica, a úlcera duodenal, a colite espasmódica, a cólica hepática, a discinesia biliar e a cólica nefrótica.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO
dipirona
Estudos farmacocinéticos revelam que sua meia-vida é de 6, 8 horas sendo sua eliminação por via renal. Cerca de 90% da dose oral tem absorção gastrintestinal sob forma inalterada e sob forma de seus metabólitos 4-aminoantipirina.
A concentração plasmática máxima ocorre em 60 a 90 minutos. Sua distribuição é feita em todo o organismo. Seu metabolismo é hepático. Sua tolerabilidade é muito boa.
A dipirona foi administrada a ratos e cães por via intravenosa, oral e retal. Após administração intravenosa de doses de 50 mg/Kg de dipirona C, a radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após cinco minutos da administração, o teor sanguíneo era de apenas 7% (ratos) e 13% (cães).
A absorção oral em ratos e cães foi rápida, uniforme e virtualmente completa após administração de 50 mg/kg de dipirona C. A radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após 5 minutos da administração, os níveis sanguíneos foram de 60% a 80% da concentração máxima.
Supositórios contendo 1000 mg de dipirona foram administrados por via retal a cães. A absorção da droga foi mais lenta e menos uniforme do que o observado com a via oral. Apesar da dose ser mais elevada a concentração máxima plasmática foi a metade da obtida por via oral.
No período de 2 a 8 horas após a administração os níveis sanguíneos mantiveram em platô. Após este período, a concentração caiu de modo similar à administração oral e intravenosa. As comparações das AUCs para as três vias demonstraram que a absorção retal foi 50 a 60% menor que a oral. A meia-vida de eliminação do sangue foi de 3 horas para o rato e de 5 horas para o cão. Com um a dois dias após a dose, a concentração caiu 1% a 3% da

concentração máxima. Numa subsequente fase de eliminação lenta, a concentração caiu com uma meia-vida de 10 dias para o rato e 4 dias para o cão. Cerca de 90% da dose foi eliminada pela urina.
No momento em que se atingiu a concentração máxima plasmática, a distribuição da radioatividade nos órgãos e tecidos foi muito semelhante no rato e no cão. Assim, nos órgãos de excreção, a excreção foi de apenas 20 a 60% menos do que no plasma. Em outros tecidos a concentração foi até de 50% mais baixa do que no plasma. Como a eliminação é rápida, as concentrações em órgãos e tecidos foram mínimas 1 semana após a administração. Níveis mensuráveis só foram detectados no fígado de cães, numa concentração de 2,4 µg/g correspondente a 0,2% da radioatividade administrada.
Em ratos, 70% da dipirona administrada excretada pelos rins, consiste de 4-N-acetilaminoantipirina, 4-metilaminoantipirina e 4-aminoantipirina. A estrutura de outros metabólitos não foi identificada. Após a administração oral de dipirona, o principal metabólito identificado foi o 4-N-acetilaminoantipirina; após a administração intravenosa foi detectado o 4 -aminoantipirina. O metabólito acetilado não foi encontrado no cão e os outros metabólitos ocorreram em menor quantidade. Entre 50 e 70% da radioatividade excretada por via renal permaneceram na origem do cromatograma de camada fina. Após incubação desta porção com beta-glicouronidase, o metabólito mais importante foi a 4-hidroxiantipirina. Metabólitos como antipirilureia, ácido rubazônico e ácido metil-rubazônico identificados anteriormente, não foram identificados no rato e cão.

prometazina
A prometazina é bem absorvida por via oral ou intramuscular. O pico das concentrações plasmáticas é atingido cerca de 2 a 3 horas após a administração.
Embora a biodisponibilidade por via oral seja menor que a sistêmica. Ela atravessa a barreira placentária e hematoencefálica e há a excreção pelo leite materno. A ligação às proteínas plasmáticas chega a ser de 76 a 96% no sangue. A prometazina é metabolizada por sulfóxido de prometazina e também para N-desmethylpromethazina. É excretada pela urina e pela bile, assim como os seus metabólitos. A meia-vida da prometazina é de 5 a 14 horas conforme têm sido reportada.

adifenina
A adifenina possui efeitos periféricos similares aos da atropina junto com uma ação antiespasmódica direta e uma ação anestésica local e é usada para o alívio de espasmos viscerais. Sua ação relaxante da musculatura lisa se deve a um mecanismo competitivo antagonista não específico da acetilcolina pelo receptor de atropina e sua ação na musculatura lisa intestinal é explicada por um efeito anestésico local, o qual interrompe os reflexos locais regulando, assim o tônus e a motilidade intestinais.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula do produto.
Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que apresentam problemas renais, hipertensão arterial, doenças cardíacas e nos vasos sanguíneos, no fígado e alterações específicas do sangue tais como agranulocitopenia e a deficiência genética da glicose-6-fosfato-desidrogenase. Pacientes com presença de úlcera gastroduodenal não devem fazer uso deste medicamento.
Também está contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos derivados pirazolônicos (como fenilbutazona) ou ao ácido acetilsalicílico, particularmente, naqueles pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico precipita crises de asma, urticária ou rinite aguda; história de agranulocitose independente da origem; deficiência de G-6-PD (risco de hemólise); porfiria.

Durante a gestação e aleitamento.
É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal, principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.
Perguntar à paciente se está amamentando.
No período de amamentação, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos, inclusive este, são excretados no leite materno, podendo causar reações indesejáveis para o bebê.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, recomenda- se o controle periódico do quadro laboratorial hematológico. A dipirona pode inibir a função plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes.

Agranulocitose: induzida pela dipirona, é um evento raro de origem imunoalérgica, com duração de no mínimo uma semana. Esta reação é muito rara, mas pode ser fatal. A agranulocitose não é dose dependente e pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento.
Os pacientes devem ser alertados para suspender a medicação e consultar imediatamente seu médico caso apareça algum dos seguintes sinais ou sintomas que podem estar relacionados com a neutropenia: febre, calafrios, inflamação da garganta, ulcerações na cavidade oral. No caso de neutropenia (< 1.500 neutrófilos/mm^3) o tratamento deve ser descontinuado e o hemograma realizado prontamente, para controlar e monitorar o quadro até o retomo à normalidade.

Choque anafilático: esta reação ocorre principalmente em indivíduos sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser prescrita com cuidado a pacientes asmáticos ou atópicos.
Em pacientes com insuficiência renal grave, a posologia deve ser diminuída.
A administração de dipirona nos casos de amigdalite ou outras afecções do bucofaringe merece cuidado especial, pois as alterações pré-existentes podem mascarar os sintomas iniciais da angina agranulocítica.
Utilizar a dipirona com cuidado em hipotensos ou pacientes com instabilidade circulatória.
A dipirona eleve ser usada com cautela em pacientes com asma pré-existente.
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. Os pacientes com insuficiência cardíaca, usuários de diuréticos e idosos possuem maior risco ele toxicidade renal. O uso do medicamento nestes pacientes deve ser cauteloso e os pacientes monitorados adequadamente.
A prometazina é um anti-histamínico, ou seja, um antialérgico que deve ser utilizado com cuidado.
A segurança do uso em crianças menores de 2 anos de idade não está estabelecida. Embora não esteja confirmado, a ingestão concomitante da prometazina com sedativos fenotiazínicos pode provocar a síndrome da morte súbita infantil, por isso este medicamento não deve ser utilizado neste grupo de pacientes.
Pessoas portadoras de epilepsia devem tomar este medicamento com cuidado, devido ao possível aumento da potência dos medicamentos para epilepsia provocada pela prometazina.

Durante a gestação e aleitamento.
É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal, principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.
Perguntar à paciente se está amamentando.
A amamentação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido a possível excreção pelo leite materno.

Gravidez - Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento é absolutamente contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica.
Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal (fechamento do Ductus arteriosus), principalmente no terceiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Durante o tratamento, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento. 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, demonstram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.
Durante o tratamento com este medicamento, por conter dipirona sódica, pode-se observar uma coloração avermelhada na urina, devido à excreção do metabólito rubazônico, porém, isto não tem nenhuma implicação clínica ou toxicológica.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento pode ser utilizado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

dipirona aumenta a ação de:

• **Anti-inflamatórios não hormonais:** quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, têm efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando à redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento, como por exemplo, o naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, nimesulida, fentiazaco.
• **Anticoagulantes orais:** aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (varfarina e a fenindiona) podendo acentuar o efeito da dipirona sobre a mucosa gástrica.
• **Hipoglicemiantes orais:** a atividade hipoglicemiante das sulfonilureias (glimepirida) é aumentada.
• **clorpromazina:** provocam o aumento das reações adversas da clorpromazina, um antipsicótico, apresentando como principal efeito da interação a hipotermia, visão turva ou qualquer alteração na visão, movimentos de torção do corpo por efeitos extrapiramidais distônicos, hipotensão arterial, obstipação, enjoos, sonolência, secura na boca e congestão nasal.

dipirona diminui a ação de:

• **ciclosporina:** a dipirona sódica pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar um monitoramento das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona sódica.

prometazina pode aumentar a ação de:

• **Tranquilizantes ou Barbitúricos:** tais como o fenobarbita1, etc. Pode ocorrer a potencialização da atividade sedativa.
• **Analgésicos narcóticos:** morfina, codeína, hidroxicodona, fentanila e tramadol.
• **Antitussígenos:** codeína.
• **metadona.**
• **clonidina.**
• **Hipnóticos:** clordiazepóxido, diazepam, clonazepam e outros.
• **Antidepressivos tricíclicos.**
• **lítio**

prometazina pode aumentar as reações indesejáveis de:

• **Antidepressivos imipramínicos.**
• **lítio**
• **Antiparkinsonianos:** levodopa, selegilina, triexifenidil.
• **Anticolinérgicos:** biperideno, benzidamina, diciclomina, Hyoscyamus niger (meimendro) belladonna.
• **disopiramida**
• **Neurolépticos fenotiazínicos:** maleato de levomepromazina.

adifenina:

• Não são conhecidas reações de interação medicamentosa com a adifenina. Por ter ações similares às da atropina, pode-se ter um aumento das reações indesejáveis quando este é associado a anticolinérgicos tais como a benzidamina, diciclomina, meimendro e a belladonna.

Interações medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona sódica.

Interações medicamento-exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona sódica em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 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 na cor branca a levemente amarelado, circular, de faces planas e monossectado.

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

Crianças acima de 12 anos

Tomar 1 comprimido, em intervalos mínimos de 6 horas, com um pouco de água e sem mastigar, sempre a critério médico.

Dose recomendada:
Tomar 1 a 2 comprimidos, em intervalos mínimos de 6 horas, com um pouco de água e sem mastigar.
Dose máxima diária recomendada: 8 comprimidos/dia de **DORILEN®**.

DORILEN® não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação Muito Comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação Muito Rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reações Comuns:
Reações cutâneas: prurido na pele ou erupções.
Queda da pressão arterial.
Outras: algumas vezes a urina com pH ácido pode apresentar coloração avermelhada. Este fato pode ser decorrente da presença do ácido rubazônico, metabólito presente em baixa concentração, fato sem significado clínico ou toxicológico. Perda de apetite, náuseas, desconforto epigástrico e constipação ou diarreia, secura na boca, vias respiratórias (às vezes induzindo a tosse), retenção e frequência urinária, disúria, pirose, febre, vermelhidão cutânea, glaucoma, paralisia da pupila do globo ocular, dores de cabeça, pele seca.
Reações de sonolência e dificuldades motoras: O efeito mais frequente dos antagonistas H1 de primeira geração (prometazina) é a sedação. Embora a sedação possa ser um adjuvante desejável no tratamento de alguns pacientes, ela pode interferir nas atividades diurnas. A ingestão concomitante com álcool compromete as habilidades motoras. Outras ações adversas centrais incluem tontura, tinido, cansaço, falta de coordenação, fadiga, visão borrada, diplopia, euforia, nervosismo, insônia e tremores.

Reações Raras:
Reações alérgicas: choque anafilático.
Reações gástricas: náuseas, vômitos, diarreia. Dor de garganta, inflamação da boca, dificuldades de engolir, mal-estar e calafrios.
Asma: têm sido reportados casos de crise asmática, particularmente em pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico.

Reações Muito Raras:
Efeitos colaterais renais: insuficiência renal aguda, nefropatia.
Reações hematológicas: agranulocitose; anemia e trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não devem ser utilizadas doses superiores às recomendadas. A interrupção repentina deste medicamento não causa efeitos desagradáveis, nem risco, apenas não terá mais efeito terapêutico.
A margem de segurança da dipirona é bem ampla. Podem ocorrer sintomas tais como: vômitos, vertigens e sonolência. Não existe antídoto específico para a dipirona e o tratamento da superdose é, portanto, sintomático.
Deve-se instituir a lavagem gástrica e administração de carvão ativado, pode-se aplicar se necessário, um tratamento para reposição de fluídos e eletrólitos perdidos, correção da acidose e administração de glicose.
Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.6773.0210
Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira
CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 05.044.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTO FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

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

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br

bula-prof-640115-LEG-v0

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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/05/2018	0402357/18-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido: Embalagens com 12, 16, 100 e 120 comprimidos.
08/01/2019	0016056/19-3	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS Item. 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP / VPS	Comprimido: Embalagem com 12, 16, 100 e 120 comprimidos.
20/05/2020	1582082/20-3	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2019	3240587/19-1	Cancelamento de Registro da Apresentação	02/12/2019	Notificação para exclusão da bula da forma farmacêutica solução injetável conforme publicação de cancelamento	VP / VPS	Comprimido: Embalagem com 12, 16, 100 e 120 comprimidos
20/04/2021	1512406/21-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	Comprimido: Embalagem com 12, 16, 100 e 120 comprimidos

-	-	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 500 mg + 10 mg + 5 mg. Embalagem contendo 12, 16, 100 ou 120 unidades.