



## **DIPIRONA + CAFEÍNA**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Comprimido**

**500mg + 65mg**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**dipirona + cafeína**

**Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido.

Embalagens contendo 16 ou 100 comprimidos.

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

dipirona monoidratada (equivalente a 500mg de dipirona).....527mg

cafeína.....65mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(povidona, amido e estearato de magnésio).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

A dipirona + cafeína está indicado como analgésico, especialmente nos casos de cefaleias e enxaquecas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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<sup>1</sup>, na cólica renal<sup>2</sup>, biliar<sup>3</sup> e no pós-parto.<sup>4</sup>

A cafeína, como adjuvante de analgésicos é capaz de aumentar em até 40% o efeito analgésico de substâncias associadas.<sup>1</sup>

Estudo realizado com a cafeína e estudos de revisão da literatura concluíram que a adição de 65mg de cafeína a um comprimido de analgésico administrado em doses de dois comprimidos resulta em maior efeito analgésico.<sup>5</sup>

Analgésicos contendo cafeína são uma importante opção terapêutica para o tratamento de pacientes com dor.<sup>5</sup> Vários autores descreveram melhora das cefaleias tensionais ou aquelas secundárias à punção dural ou à baixa pressão do fluxo cérebro-espinhal com uso da cafeína, provavelmente por aumento do tônus cerebrovascular (vasoconstrição) e diminuição do fluxo cerebrovascular.<sup>6</sup>

Em pacientes com cefaleia, a cafeína produz um efeito positivo no humor. Em doses de 65 a 500mg, a cafeína melhora o desempenho psicomotor e o estado de alerta.<sup>6</sup>

A cafeína quando associada à dipirona é capaz de potencializar seu efeito analgésico. Esta potencialização de efeito analgésico produzida pela cafeína também já foi demonstrada com o paracetamol, existindo alguns produtos comercializados com esta associação. Além desses efeitos mencionados, a cafeína, como psicoestimulante, diminui a sensação de fadiga, facilitando o trabalho intelectual e combatendo a sonolência.

A cefaleia do tipo tensional episódica e a enxaqueca são formas muito comuns de cefaleia sendo seu tratamento farmacológico realizado com medicações analgésicas isoladas ou associadas a ansiolíticos, cafeína, codeína ou anti-inflamatórios não hormonais, sendo que para a enxaqueca há também os derivados ergóticos isolados e associados, e os triptanos. O presente estudo visou avaliar, do ponto de vista clínico, a segurança e a eficácia terapêutica da associação dipirona e cafeína, quando comparada com a dipirona isolada, em pacientes com cefaleia do tipo tensional episódica ou enxaqueca.<sup>7</sup>

A redução da dor observada nos primeiros 15 minutos após administração do primeiro comprimido da associação foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) ao observado com dipirona isolada justificando o uso da associação no controle da crise de cefaleia.

Além disso, embora sem significância estatística, a necessidade de se tomar um segundo comprimido foi menor quando se usou a associação (3,9% X 8,0%), a eficácia na redução da dor foi maior tanto com um comprimido da associação (83,38% X 80,9%) como com dois comprimidos (95,7% X 83,9%), os pacientes medicados com a associação apresentaram menor número de crises (154 X 188) e a incidência de eventos adversos foi menor com associação do que com a dipirona isolada (36,6% X 54,5%).

Com base nos resultados, conclui-se a eficácia da associação no medicamento analgésico composto de 500mg de dipirona associada a 65mg de cafeína.<sup>7</sup>

Referências bibliográficas:

1. Lal A, Pandey K, Chandra P, et al. Dipyrone for treatment of postoperative pain. *Anaesthesia*. 1973;28(1):43-7.
2. Simons E. Zur spamlolyse und analgesie in der urologie. *Méd Welt*. 1964: 2553.
3. Demling L. Therapie der cholecystitis und cholelithiasis. *Med Klin*. 1959;54:1543.
4. König NA, et al. Dipirona magnesiana no trabalho de parto. *Rev Bras Clin Ter*. 1972;1:809.
5. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA*. 1984;251(13):1711-8.
6. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*. 1993;45(1):43-85.

7. Rabello DG, Carvalho DS, Figueiró JAB. Estudo clínico randomizado, duplo - cego comparativo, da associação dipirona + cafeína versus dipirona isolada no tratamento da crise de cefaleia. Protocolo FAR-DICA 00112005.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### FARMACODINÂMICA

##### DIPIRONA

O mecanismo de ação analgésica da dipirona ainda não se encontra plenamente elucidado, pois a ação analgésica da dipirona parece ocorrer nas diferentes fases da informação dolorosa. Diversos estudos apontam que a dipirona e seus principais metabólitos possuem ação central e periférica combinada. Assim como outros AINEs, a dipirona tem seu mecanismo de ação analgésico e anti-inflamatório atribuído à inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e, portanto, ao bloqueio da síntese de prostaglandinas. Os metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA) são capazes de bloquear a COX e assim inibir a agregação plaquetária, a síntese de tromboxano das plaquetas e a produção de citocinas pró-inflamatórias, gerando o efeito analgésico. O efeito inibidor do 4-MAA e 4-AA foi confirmado *in vitro*. Além da inibição das prostaglandinas, existem evidências de que ocorra a ativação do óxido nítrico via GMP cíclico para dessensibilização do nociceptor. Já com relação aos efeitos centrais da dipirona, há evidências que a dipirona atua no centro hipotalâmico regulador de temperatura para reduzir a febre através da inibição da COX<sub>3</sub>, porém outros estudos indicam que a dipirona reduz a febre por um mecanismo prostaglandina-independente, o que torna a dipirona um fármaco de ação mais ampla e eficiente no combate à febre. A ação analgésica no SNC pode estar associada à ativação do sistema opioidérgico, pois seu efeito é bloqueado pela naloxona e há evidências de que o fármaco é capaz de estimular a liberação de  $\beta$ -endorfinas. Um sinergismo peptidérgico (k) e serotoninérgico (subtipo 5HT<sub>1</sub>) e um antagonismo glutamatérgico (NMDA) já foram sugeridos na literatura indicando ação multimodal da dipirona.

##### CAFEÍNA

A cafeína é farmacologicamente similar a outras drogas xantínicas como a teobromina e teofilina. Entretanto, estas substâncias são diferentes quanto à intensidade de suas ações nas diversas estruturas orgânicas. Assim, os efeitos da cafeína no SNC e nos músculos esqueléticos são maiores que os das outras xantinas.

Em outros locais, a teofilina apresenta maior atividade do que a cafeína. A cafeína inibe competitivamente a fosfodiesterase, enzima que degrada o AMP-cíclico. O aumento dos níveis intracelulares do AMP-cíclico é responsável por muitas das ações farmacológicas da cafeína.

##### Efeito sobre o Sistema Nervoso Central

A cafeína estimula todas as áreas do SNC. Doses orais de 100 a 200mg estimulam o córtex cerebral, produzindo um fluxo de pensamento mais rápido e claro, maior disposição em pacientes com fadiga e melhor coordenação motora.

Os efeitos corticais da cafeína são moderados e de curta duração, quando se compara com os produzidos pelas anfetaminas. Em doses ligeiramente maiores que as habituais, estimula os centros vagais modulares, respiratórios e vasomotores, originando bradicardia, vasoconstrição e aumento da frequência respiratória.

##### Efeitos cardiovasculares

A cafeína produz efeito inotrópico no miocárdio e efeito cronotrópico positivo sobre o nódulo sinoatrial causando aumento passageiro na frequência cardíaca, força de contração, ejeção cardíaca e trabalho cardíaco.

A cafeína produz efeito vasoconstritor cerebral e vasodilatador periférico, diminuindo a resistência periférica. O efeito desta diminuição (e possivelmente a estimulação cardíaca vagal) sobre a pressão arterial é compensado pelo aumento da ejeção cardíaca (e possivelmente estimulação da área vasomotora medular). O efeito geral da cafeína sobre o coração e pressão arterial depende da predominância dos efeitos do SNC ou dos efeitos periféricos. Geralmente doses terapêuticas de cafeína aumentam a pressão arterial apenas levemente em pessoas saudáveis. A ingestão crônica de cafeína tem pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão arterial em pessoas saudáveis. A ingestão crônica de cafeína tem pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão arterial, frequência cardíaca, concentração plasmáticas de catecolaminas, ou atividade da renina plasmática. Indivíduos com hipertensão arterial discreta não parecem apresentar aumento da susceptibilidade para efeitos

vasopressores da cafeína ou maior resistência à tolerância para os efeitos cardiovasculares que se desenvolvem com a administração prolongada.

#### **Outros efeitos**

A cafeína estimula a musculatura esquelética voluntária, aumenta a força de contração e diminui a fadiga muscular. Também estimula a secreção gástrica das células parietais. Ela aumenta o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular e diminui a reabsorção de sódio e água nos túbulos proximais, ocasionando leve diurese; estimula a glicogênese e a lipólise, mas o aumento dos lipídeos plasmáticos e da glicemia são usualmente insignificantes.

### **FARMACOCINÉTICA**

#### **DIPIRONA**

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

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

Supositórios contendo 1.000mg 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 plasmáticos mantiveram-se 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% menor 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 2,4µg/g correspondente a 0,2% da radioatividade administrada.

Em humanos, após administração oral, a dipirona é hidrolisada no intestino em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (4-MAA) e é quase completamente absorvida nessa forma (Levy et al., 1995). 4-MAA é metabolizada no fígado em outros metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA), 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA). Principalmente a 4-MAA, mas também o 4-AA são metabolicamente ativos e contribuem para o efeito clínico.

A biodisponibilidade absoluta do 4-MAA é de aproximadamente 85% para os comprimidos, 89% para a solução gotas, 54% para o supositório e 87% para a injeção intramuscular. Para soluções orais, o efeito do alimento é clinicamente insignificante na farmacocinética do 4-MAA.

O  $T_{max}$  foi alcançado entre 1,4 e 2 horas após a dose oral de 0,75, 1,5 e 3g e esses resultados indicam absorção por um processo não saturado. Os valores de AUC (*Area Under Curve*) para 4-AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para 4-MAA. Nenhum dos principais metabólitos da dipirona é amplamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para 4-MAA e 48% para 4-AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

#### **CAFEÍNA**

Estudos de farmacocinética em roedores salientam que a cafeína plasmática e os níveis de seus metabólitos refletem a concentração cerebral e sugerem que a cafeína penetra no tecido cerebral por simples difusão. Esta penetração é rápida, sendo observados níveis significativos dentro de 5 minutos após administração oral e concentração máxima em 30 minutos. A meia-vida da cafeína em humanos varia de 3 a 5 horas, sendo diferente entre as espécies animais estudadas.

## **METABOLISMO**

### **DIPIRONA**

A dipirona em ratos, 70% da droga 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 permaneceu na origem do cromatograma de camada fina. Após incubação desta porção com beta-glicuronidase, 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.

### **CAFEÍNA**

A cafeína é bem absorvida após administração oral. A absorção por esta via é tão rápida quanto a administração endovenosa. Quanto à via retal, a absorção é mais lenta e irregular. A cafeína pode diminuir a acidez gástrica, estimulando diretamente as células parietais. Os primeiros estudos revelaram que a cafeína reduziria o esvaziamento gástrico em ratos, em parte, pelo relaxamento dos músculos lisos.

A cafeína, especificamente, e as metilxantinas em geral, reduzem o fluxo sanguíneo hepático. Esta ação parece ser mediada pelo antagonismo da cafeína sobre a ação vasodilatadora da artéria hepática e veia porta produzida pela adrenalina. A redução da circulação hepática induzida pela cafeína serviria para reduzir o clearance metabólico ou as substâncias que possuem eliminação primária através do fígado. A cafeína e as metilxantinas aumentam o fluxo da microcirculação da mucosa gástrica, uma ação secundária dos seus efeitos sobre o AMP-cíclico. Nas alças jejunais e ileais, a cafeína pode aumentar a absorção das drogas devido a um aparente aumento no fluxo sanguíneo mesentérico.

## **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, problemas cardiocirculatórios, hepáticos e problemas específicos no 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.

Em caso de hipersensibilidade aos derivados pirazolônicos 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.

**Este medicamento é contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica.**

## **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:** é induzida pela dipirona. Trata-se de um acidente 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<sup>3</sup>) o tratamento deve ser descontinuado e o hemograma realizado prontamente, para controlar e monitorar o quadro até o retorno 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 preexistentes podem mascarar os sintomas iniciais da angina agnuculótica.

Utilizar a dipirona com cuidado em pacientes hipotensos ou com instabilidade circulatoria.

A dipirona deve ser usada com cautela em pacientes com asma preexistente.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, desaconselha-se o uso de altas doses de dipirona, visto que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Pacientes com insuficiência cardíaca, usuários de diuréticos e idosos possuem maior risco de toxicidade renal; assim, devem ter cautela ao utilizar o produto devendo ser cuidadosamente monitorados.

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.

A amamentação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido à possível excreção pelo leite materno.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano - Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**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 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, demonstraram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações medicamento-medicamento

#### A 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, sulindac, nimesulida, fentiazac e ácido acetilsalicílico.
- **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 parkinsonianos extrapiramidais distônicos, hipotensão arterial, obstipação, enjoos, sonolência, secura na boca e congestão nasal.

#### A dipirona diminui a ação de:

dipirona + cafeína comprimido - Bula para o profissional

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

#### **A cafeína:**

- **lítio:** a cafeína aumenta a excreção renal do lítio.

#### **Interações medicamento-alimento**

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

#### **Interações medicamento- exame laboratorial**

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A dipirona + cafeína apresenta-se como comprimido circular, plano, branco a branco amarelado, com a marca "F" de um dos lados e liso do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Tomar 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia, com um pouco de água e sem mastigar.

Dose máxima diária recomendada: 8 comprimidos/dia equivalente a 4g/dia de dipirona.

### **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.

**Cardiocirculatórias:** 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. Este efeito não tem nenhum significado clínico.

#### **Reações raras:**

**Reações alérgicas:** choque anafilático.

**Reações no aparelho digestório:** 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 muitos raras:**

**Efeitos colaterais renais:** insuficiência renal aguda, nefropatia.

**Distúrbios visuais:** a cafeína poderá provocar escotomas cintilantes, zumbidos e cefaleia.

**Reações hematológicas:** agranulocitose; anemia e trombocitopenia.

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

#### **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 estabelecer, se necessário, um tratamento para reposição de fluidos e eletrólitos perdidos, correção da acidose e administração de glicose.

Doses elevadas de cafeína podem provocar taquicardia, náuseas, vômitos, gastralgia, cefaleia, insônia, tremores e raramente, ritmo cardíaco irregular, arritmias, úlcera gastroduodenal, convulsões, distúrbios visuais e abortamento.

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

### III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0479

**Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.**



**Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**  
VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015  
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



## Anexo B

### Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica |                |                                                                          | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                          |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                               |                  |                            |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | No. expediente | Assunto                                                                  | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                  | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                               | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 03/11/2015                    | 0959208/15-3   | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 03/11/2015                                   | 0959208/15-3     | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 03/11/2015        | VERSÃO INICIAL                                                                                                                                                                                                                              | VP/VPS           | Comprimido                 |
| 30/12/2016                    | 2675385/16-5   | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/12/2016                                   | 2675385/16-5     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/12/2016        | III – DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                                                        | VP/VPS           | Comprimido                 |
| 30/05/2018                    | 0435532/18-6   | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/05/2018                                   | 0435532/18-6     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/05/2018        | III – DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                                                        | VP/VPS           | Comprimido                 |
| 22/12/2022                    | 5086572/22-3   | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/10/2020                                   | 4048006/20-2     | SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE                               | 10/05/2021        | I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>III – DIZERES LEGAIS<br>Atualização da logomarca da empresa detentora do registro.                                                                                                                      | VP/VPS           | Comprimido                 |
| 14/11/2025                    | 1500005/25-8   | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/11/2025                                   | 1500005/25-8     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/11/2025        | Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.          | VP/VPS           | Comprimido                 |
| -                             | -              | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -                                            | -                | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -                 | Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022. | VP/VPS           | Comprimido                 |