



**BULA:**

**BIOFLEX**

**CÓD. 026813/ 4001344**

COR: 1x1

Pantone Process Black U

Dimensão: 430 x 210 mm

Escala: 100%

Plataforma: Macintosh

Software: Indesign CS5

Prova nº 05

Elaborado por: Fred

Data: 15/04/2011

Revisado por: Adriana

Alterações

- Alteração da face 300 x 150 mm para: 430 x 210 mm;
- Inclusão de código laetus nº 350;
- Alteração do código de: 895001B para: 026813/ 4001344;
- Inclusão do pictograma reciclado;
- Adequação a nova regra ortográfica;
- Novo texto enviado pelo registro





menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser severa com risco de vida, podendo ser fatal. Não depende da dose e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia (< 1-500 neutrófilos/mm3), ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Choque anafilático: essa reação pode ocorrer principalmente em pacientes sensíveis. Por essa razão dipirona sódica deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma.

**Risco de uso por via de administração não recomendada.**

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

**Gravidez**

A dipirona sódica atravessa a placenta, mas não há evidência de que **BIOFLEX** seja prejudicial ao feto: a dipirona não demonstrou efeito teratogênico em ratos e coelhos e a fetotoxicidade somente foi observada em altas doses que seriam tóxicas à mãe.

Não existe experiência com o uso de **BIOFLEX** em mulheres grávidas.

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

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

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Amamentação**

A segurança de **BIOFLEX** durante a amamentação não está estabelecida. A amamentação deve ser evitada até 48 horas após o uso de **BIOFLEX** devido à excreção dos metabólitos da dipirona sódica no leite materno.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS. INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

**PRECAUÇÕES**

**Pacientes idosos:** pacientes idosos podem sentir um certo grau de confusão mental com a administração do produto. Em pacientes idosos, possível insuficiência na função dos rins e fígado deve ser levada em consideração.

**Crianças:** **BIOFLEX** não deve ser administrado a crianças menores de 12 anos de idade.

**Outros grupos de risco:** Também devido à orfenadrina, **BIOFLEX** deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca.

Em pacientes com deficiência de protrombina, a dipirona sódica pode agravar a tendência à hemorragia.

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para reações anafiláticas graves possivelmente relacionadas à dipirona sódica:

- pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (ver item Contraindicações);

- pacientes com asma brônquica, particularmente àqueles com rinossinusite poliposa concomitante;

- pacientes com urticária crônica;

- pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser um indício de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;

- pacientes com intolerância a corantes (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos).

Antes da administração de **BIOFLEX**, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, **BIOFLEX** somente deve ser usado após cuidadosamente analisados os possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se **BIOFLEX** for administrado em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e em locais com recursos para tratamento de emergência.

A administração de dipirona sódica pode causar reações de queda da pressão sanguínea isoladas. Essas reações são possivelmente proporcionais às doses administradas e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral. Nestes pacientes, a dipirona sódica deve ser indicada com extrema cautela e sua administração em tais circunstâncias deve ser realizada sob supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de queda da pressão sanguínea. A dipirona sódica só deve ser usada sob rigorosa monitoração hemodinâmica em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença grave das artérias coronarianas ou obstrução relevante dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

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

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade de desenvolvimento de insulicência dos rins ou do fígado.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Confusão, ansiedade e tremores foram relatados em alguns pacientes que receberam orfenadrina concomitantemente com propoxifeno.

Os fenotiazínicos, como a clorpromazina, podem interferir no controle da termorregulação corporal,

causando tanto hipotermia como hipertermia. A dipirona sódica pode potencializar eventual hipotermia causada por fenotiazínicos.

Agentes anticolinérgicos, como a orfenadrina, não controlam a discinesia tardia associada ao uso prolongado de antiptiscóticos. Seu uso pode mesmo exacerbar os sintomas de liberação extrapiramidal associados a estas drogas.

A dipirona sódica pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar monitorização das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona sódica.

**Alimentos**

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

**Exames de laboratório**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de **BIOFLEX** em exames de laboratório.

**5. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

**- Solução oral (gotas):** Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre. Vire o frasco com o contagotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. **Cada 1 mL = 30 gotas.**

**POSOLOGIA:**

Adultos: 1 a 2 comprimidos ou 30 a 60 gotas, 3 a 4 vezes ao dia, via oral. Não ultrapassar estes limites.

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

**“Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.”**

**6. QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

As reações adversas de orfenadrina são principalmente devido a sua leve ação anticolinérgica, e são normalmente associadas a doses altas. Secura da boca é o primeiro efeito adverso a aparecer. Quando a dose diária é aumentada, podem ocorrer efeitos adversos como: redução ou aumento do ritmo cardíaco, arritmias cardíacas, palpitações, sede, diminuição da sudorese, retenção ou hesitação urinária, visão borrada, dilatação da pupila, aumento da pressão intraocular, fraqueza, enjoos, vômitos, dor de cabeça, tonturas, constipação, sonolência, reações alérgicas, coceira, alucinações, agitação, tremor, irritação gástrica e raramente urticária e outras dermatoses. Não frequentemente, pacientes idosos podem sentir um certo grau de confusão mental. Estas reações adversas podem ser normalmente eliminadas pela redução da dose.

Em doses tóxicas podem ocorrer, além dos sintomas mencionados, ataxia, distúrbio da fala, disfagia, pele seca e quente, disúria, diminuição dos movimentos peristálticos intestinais, delírio e coma. Foram relatados casos muito raros de anemia aplástica associada ao uso de orfenadrina.

**A dipirona sódica pode causar as seguintes reações adversas:**

De acordo com a CIOMS, têm se utilizado os seguintes índices de frequência:

**Muito comum:** ≥ 10%

**Comum:** ≥ 1 e < 10%

**Incomum:** ≥ 0,1 e < 1%

**Raro:** ≥ 0,01 e < 0,1%

**Muito raro:** < 0,01%

**Casos isolados:** não podem ser estimados com os dados disponíveis

**Reações anafiláticas/anafilatóides**

Raramente a dipirona sódica pode causar reações anafiláticas/ anafilatóides que, em casos muito raros, podem se tornar graves e com risco de vida. Estas reações podem ocorrer mesmo após **BIOFLEX** ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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

Tipicamente, reações anafiláticas/anafilatóides leves manifestam-se na forma de sintomas na pele ou nas mucosas (como: prurido, ardor, rubor, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, sintomas gastrintestinais.

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

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

**Outras reações da pele e mucosas**

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

**Reações de queda na pressão sanguínea isoladas**

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações de queda na pressão sanguínea transitórias isoladas; em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

**Reações hematológicas**

Podem desenvolver-se raramente leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas e podem ocorrer mesmo após **BIOFLEX** ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Agranulocitose pode representar risco de vida.

Sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaringe, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo antibióticoterapia, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de

sedimentação de células vermelhas é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Sinais típicos de trombopenia incluem maior tendência para sangramento e aparecimento de manchas vermelhas ou purpúreas na pele e membranas mucosas.

**Outras reações adversas**

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história de doença dos rins, pode ocorrer piora aguda da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda. Coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

**“Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.”**

**7. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

**Sintomas**

A orfenadrina é uma droga potencialmente tóxica e há relatos de mortes associadas à superdose (ingestão de 2 a 3 g de uma só vez). Efeitos tóxicos, tipicamente anticolinérgicos, podem ocorrer, rapidamente em 2 horas, em intoxicação aguda, com convulsões, arritmias cardíacas e morte.

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

A cafeína tem ação estimulante central, podendo acentuar os sintomas excitatórios das duas drogas anteriores.

**Em caso de superdose acidental, você deve suspender a medicação, guardar repouso, (preferencialmente deitado com as pernas elevadas) e procure imediatamente o seu médico ou atendimento médico de emergência.**

**Tratamento**

Em caso de superdose aguda de **BIOFLEX**, a absorção do medicamento deve ser reduzida por indução de emese, lavagem gástrica, administração de carvão ativado ou combinação das três medidas. Deve-se manter o paciente hidratado, sob rigoroso controle do equilíbrio ácido-básico e monitoração das condições respiratórias, cardíacas e neurológicas.

Fisostigmina, na dose de 0,5 a 2 mg por via subcutânea, endovenosa ou intramuscular, repetida a cada 1 ou 2 horas, é antídoto dos efeitos anticolinérgicos da orfenadrina, quando estes forem muito intensos. Sua utilização deve, entretanto, ser ponderada, pois ela pode produzir vários efeitos cardíacos e respiratórios. Em caso de superdose não-complicada é mais seguro aguardar a remissão espontânea de toxicidade do anticolinérgico.

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

**“Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.”**

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

**8. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Manter o produto em sua embalagem e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## U INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

**1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades farmacodinâmicas**

O citrato de orfenadrina é uma droga anticolinérgica, de ação central, com propriedades anti-histamínicas fracas, de utilidade no alívio da dor associada a contraturas musculares de origem traumática ou inflamatória. A orfenadrina não atua diretamente na contratura muscular. Seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, mas parece dever-se a suas propriedades analgésicas. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona sódica e pela cafeína anidra presentes na fórmula de **BIOFLEX**.

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

**Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da dipirona sódica e de seus metabólitos não está completamente investigada, porém as seguintes informações podem ser fornecidas:

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



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

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona sódica, o “clearance” renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

Em idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante. Pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

No estudo *“Eficácia terapêutica no alívio de dores agudas do sistema músculo-esquelético, enxaqueca e processo inflamatório bucal, usando uma combinação de dipirona sódica anidra, cafeína e citrato de orfenadrina”* (SILVA, J. H. C. 1998), foram avaliados 22 pacientes com processo algíco de diferentes etiologias, em estudo aberto não-comparativo, objetivando avaliar a eficácia terapêutica e tolerabilidade do produto. Ao final de 60 minutos a combinação orfenadrina, cafeína e dipirona sódica conseguiram eliminar o processo algíco em 68,15% dos pacientes e também promoveu uma redução acentuada da intensidade algíca em 27,27% dos pacientes. Foi totalizada uma eficácia global em 60 minutos de 95,45% dos casos apresentados nas patologias descritas.

Em um segundo estudo, *“Novo analgésico miorelaxante em ortopedia e traumatologia (Avaliação final de 100 casos tratados)”* (FRASCA, I.D. 1970), foi avaliada a eficácia da associação orfenadrina, cafeína e dipirona sódica, bem como sua tolerância individual e critérios posológicos em 100 pacientes com os mais diferentes quadros clínicos da traumato-ortopedia. A análise dos resultados apresentou um total de 88% de remissão da sintomatologia, incluindo aí os casos considerados excelentes (38%), bons (20%) e moderados (30%).

**3. INDICAÇÕES**

No alívio da dor associada a contraturas musculares decorrentes de processos traumáticos ou inflamatórios e em cefaléias tensionais.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

**BIOFLEX** é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula;

- não deve ser utilizado em pacientes com glaucoma, obstrução pilórica ou duodenal, acalasia do esôfago (megaesôfago), úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática, obstrução do colo da bexiga e miastenia grave.

Devido à presença de dipirona sódica, **BIOFLEX** não deve ser administrado a:

- pacientes com alergia aos derivados de pirazolonas (ex.: fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose em relação a um destes medicamentos;

- em certas doenças metabólicas tais como: porfiria aguda do fígado intermitente (pelo risco de indução de crises de porfiria) e deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (pelo risco de ocorrência de hemólise);

- função da medula óssea insuficiente (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoético;

- pacientes que tenham desenvolvido broncospasmo ou outras reações anafiláticas (isto é urticária, rinites, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.

- Gravidez (vide advertências – gravidez) e lactação (vide advertências – amamentação).

**5. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

**- Solução oral (gotas):** Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre. Vire o frasco com o contagotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. **Cada 1 mL = 30 gotas.**

**POSOLOGIA:**

Adultos: 1 a 2 comprimidos ou 30 a 60 gotas, 3 a 4 vezes ao dia, via oral. Não ultrapassar estes limites.

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

**6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em tratamentos prolongados, deve-se controlar o perfil hematológico, com hemogramas frequentes, e também a função hepática e renal do paciente.

A orfenadrina pode prejudicar a capacidade do paciente para o desempenho de atividades como operar máquinas ou conduzir veículos.

**BIOFLEX** não deve ser utilizado concomitantemente com álcool, propoxifeno ou fenotiazínicos.

**BIOFLEX** não deve ser utilizado para tratamento de rigidez muscular associada ao uso de antiptiscóticos.

**Relacionados à dipirona sódica**

Agranulocitose induzida por dipirona sódica é uma ocorrência de origem imunoalérgica, durável por pelo