

pacientes recebendo antibioticoterapia, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente. Sinais típicos de trombopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas. **Outras reações adversas** Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

ADULTOS: 30 a 60 gotas, 3 a 4 vezes ao dia. Não ultrapassar estes limites.

Modo de usar:

1. Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.
2. Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco, para iniciar o gotejamento.

SUPERDOSE

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 superdosagem aguda com dipirona sódica, foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal 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 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.

Tratamento

Em caso de superdose aguda deste medicamento, a absorção 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.

PACIENTES IDOSOS

Pacientes idosos podem sentir um certo grau de confusão mental com a administração do produto. Em pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade de insuficiência hepática e renal.

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

Farm. Resp.: Dra. Erika Santos Martins
CRF-SP nº 37.386
Reg. MS nº 1.0235.0733

EMS S/A.

R. Com. Carlo Mário Gardano, 450
S. B. do Campo/SP - CEP 09720-470
CNPJ: 57.507.378/0001-01
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A.

Rodovia SP-101, km 08
Hortolândia/SP - CEP 13186-901

"Lote, fabricação e validade: vide cartucho"

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

088446

citrato de orfenadrina + dipirona sódica + cafeína

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Solução oral (gotas), embalagens contendo frasco gotejador com 10 ml, 15 ml ou 20 ml



USO ADULTO USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada ml da solução oral (gotas) contém:
citrato de orfenadrina 35 mg
dipirona sódica (na forma monoidratada) 300 mg
cafeína 50 mg
veículo q.s.p. 1 ml
(benzoato de sódio, edetato dissódico diidratado, metabissulfito de sódio, ácido clorídrico e água purificada)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: este medicamento possui ação analgésica e relaxante muscular.

Cuidados de armazenamento: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: o número do lote e a data de validade estão impressos no cartucho do medicamento.

NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término ou se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez. A lactação deve ser evitada até 48 horas após o uso deste medicamento.

Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como alterações do batimento cardíaco, secura da boca ou qualquer anormalidade na boca ou na garganta, sede, diminuição da transpiração, visão turva, coceira, ardor, inchaço, alterações sanguíneas e alérgicas graves, em raras ocasiões, bem como quaisquer outros sinais ou sintomas.

Informe também caso você sinta dor.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: evite ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com este medicamento, e verifique a sua resposta antes de dirigir ou operar máquina. Devido a dipirona este medicamento deve ser administrado com cautela para paciente que estejam tomando ciclosporina.

Contra-indicações e precauções: informe a seu médico caso tenha: glaucoma, obstrução gastrintestinal, acalasia do esôfago, úlcera, problemas na próstata, miastenia grave, problemas cardíacos, tendência a hemorragias, se tem ou já teve alergia aos componentes da fórmula ou se estiver tomando outros medicamentos, especialmente os que contêm propoxifeno ou fenotiazínicos. Este medicamento está também contra indicado a paciente que apresentem hipersensibilidade aos componentes da formulação, como também propifenazona, fenazona, fenibutazona, oxifembutazona, e também em casos de porfiria hepática aguda intermitente, deficiência congênita grave de glicose 6 fosfato desidrogenase, asma analgésica e nos três primeiros meses e últimos de gravidez.

INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO, ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO. INFORME TAMBÉM, CASO VOCÊ TENHA ASMA OU OUTROS PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS. Durante o tratamento com este medicamento pode-se observar uma coloração avermelhada na urina que desaparece com a continuação do tratamento devido à excreção do ácido rubazônico.

Este medicamento não deve ser administrado em crianças (menores de 12 anos de idade).

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

A 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 estar relacionado com as suas propriedades analgésicas. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona e pela cafeína presentes na fórmula deste medicamento.

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.

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-

BU-2010/LAETUS 18

Cód. Material: 088446

Dimensões:240 x 162 mm frente/verso

Material:Papel sulfite 56 g/m2

Cor:Pantone Process Black U

Nº da Arte:BU-2010

Cód. LAETUS: ..18

Arquivo:CitratoOrfenadrina+.qxp

Programa:QuarkXpress 8.2 (MAC)

Prova nº:01 07/04/2009

Designer:Antonio

GENÉRICO EMS

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL

ÁREA	VISTO	DATA
Desenv. Embalagem	_____	_____
Depto. Marketing	_____	_____
Desenv. Galênico	_____	_____
Registro de Produto	_____	_____

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 FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

Em idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto que 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.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez.

Intolerância a qualquer um dos componentes da fórmula.

Devido ao fraco efeito anticolinérgico da orfenadrina, não deve ser utilizado em pacientes com glaucoma, obstrução pilórica ou duodenal, acalasia do esôfago, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática, obstrução do colo vesical ou miastenia grave.

Devido à presença de dipirona sódica, este medicamento não deve ser administrado a:

- pacientes com função de medula óssea insuficiente ou doenças do sistema hematopoietico;
- pacientes com hipersensibilidade aos derivados pirazolônicos, ou à pirazolidinas, incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose em reação a um destes princípios ativos, ou com doenças metabólicas como porfiria ou deficiência congênita da glicose 6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise);
- pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angiodema, ou seja, em pacientes com desenvolvimento anterior de broncoespasmo ou outras reações anafilatóides (ex.: urticária, rinite, angiodema) provocadas por salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos (ex.: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Este medicamento não deve ser administrado a crianças (menores de 12 anos de idade).

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.

Também devido à orfenadrina, este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca.

Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com álcool, propoxifeno ou fenotiazínicos.

Este medicamento não deve ser utilizado para tratamento de rigidez muscular associada ao uso de antipsicóticos.

Relacionados à dipirona sódica

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

Em caso de ocorrência de sinais sugestivos de agranulocitose ou trombopenia (vide "Reações Adversas", deve-se interromper o tratamento com este medicamento imediatamente e realizar contagem de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos). A interrupção do tratamento não deve ser adiada até que os resultados dos testes laboratoriais estejam disponíveis.

Pacientes que apresentam reações anafilatóides à dipirona sódica podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona sódica, podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

Os seguintes pacientes apresentam risco especial para reações anafilatóides graves possivelmente relacionadas à dipirona sódica:

- pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (vide "Contra-Indicações".
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado na face. A intolerância ao álcool pode ser um indicio de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos).

A administração de dipirona sódica pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "Reações Adversas"). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral. Além disto, o risco de reações hipotensivas graves desse tipo é aumentado em pacientes que apresentam hipotensão pré-existente; em pacientes com depleção volumétrica ou desidratação, instabilidade circulatória ou insuficiência circulatória incipiente; bem como em pacientes com

febre excepcionalmente alta (hiperpirexia). Nestes pacientes a dipirona sódica deve ser indicada com extrema cautela e 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 reação de hipotensão.

Em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser absolutamente evitada, tais como em pacientes com coronariopatia grave ou estenoserelevante dos vasos sanguíneos que suprem o cérebro, a dipirona sódica deve ser administrada somente sob monitoração hemodinâmica.

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

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

Gravidez

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez, pois não existe experiência com o uso deste medicamento em mulheres grávidas.

Lactação

A segurança deste medicamento durante a lactação não está estabelecida. A lactação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento, devido à excreção dos metabólitos da dipirona sódica no leite materno.

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 de termorregulação corporal, causando tanto hipotermia como hipertermia. A dipirona pode potencializar eventual hipotermia causada por fenotiazínicos.

Agentes anticolinérgicos, como a orfenadrina, não controlam a discinesia tardia associada ao uso prolongado de antipsicóticos. 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.

REAÇÕES ADVERSAS

A orfenadrina, como todo anticolinérgico, pode produzir bradicardia ou taquicardia, arritmias cardíacas, secura da boca, sede, diminuição da sudorese, midríase, dificuldade de acomodação visual ("visão borrada"). Em doses tóxicas podem ocorrer, além dos sintomas mencionados, ataxia, distúrbio da fala, disfagia, agitação, pele seca e quente, disúria, diminuição dos movimentos peristálticos intestinais, aumento da pressão intra-ocular, náuseas, vômitos, cefaléia, constipação, tonturas, alucinações, delírio e coma. Pacientes idosos também podem sentir um certo grau de confusão mental.

A dipirona sódica pode causar as seguintes reações adversas:

Reações anafiláticas/anafilatóides

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

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

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angiodema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento de pressão sanguínea) e choque circulatório. Neste caso o tratamento com o medicamento deve ser suspenso e instituído o tratamento médico adequado.

Em caso de reação anafilática, epinefrina aquosa é a droga de escolha. Pode ser injetada por via endovenosa, lentamente, na dose de 1 ml, em diluição de 1:10.000 (1 ml de epinefrina a 1:1.000 diluído em 10 ml de soro fisiológico). A seguir, procede-se à corticoterapia, se necessário, e à reposição de volume com expansores de plasma.

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

Outras reações cutâneas e de mucosas

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

Reações hipotensivas isoladas

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/ anafilatóides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica de 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 este medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Agranulocitose pode representar risco de vida.

Sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL		
ÁREA	VISTO	DATA
Desenv. Embalagem	_____	_____
Depto. Marketing	_____	_____
Desenv. Galênico	_____	_____
Registro de Produto	_____	_____