

DORICIN®

CITRATO DE ORFENADRINA + DIPIRONA MONOIDRATADA +
CAFEÍNA

EMS S/A

Comprimido 35 mg + 300 mg + 50 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DORICIN® citrato de orfenadrina + dipirona monoidratada + cafeína
APRESENTAÇÕES

Comprimidos 35 mg + 300 mg + 50 mg: embalagens com 12, 120
ou 240

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 35 mg de citrato de orfenadrina, 300 mg de dipirona monoidratada (equivalente a 357,667 mg de dipironasódica CD90 a 92,8%), e 50 mg de cafeína. Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. INDICAÇÕES

No alívio da dor associada a contraturas musculares, incluindo cefaleia tensional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da combinação de dipirona 300 mg + citrato de orfenadrina 35 mg + cafeína 50 mg foi avaliada em três estudos clínicos abertos, prospectivos, não randomizados, com braço único de tratamento. As indicações incluíam dor secundária às desordens musculoesqueléticas agudas, crônicas e cefaleia. No primeiro estudo, a combinação de dipirona 300 mg, citrato de

orfenadrina 35 mg e cafeína 50 mg, na posologia de 1 a 2 comprimidos 3 a 4 vezes ao dia, foi avaliada em 100 pacientes submetidos ao tratamento de dor em diversas desordens musculoesqueléticas, das quais predominaram lombalgias, cervicalgias, entorses e torcicolos. Os pacientes foram classificados conforme intensidade da dor em intensa (59%) e moderada (41%) e à capacidade funcional em Grau III (47 casos), Grau IV (40 casos) e Grau V (13 casos). Os resultados referentes à resolução do fenômeno doloroso totalizaram 88%, sendo avaliados como excelentes (38%), bons (20%) e moderados (30%). (Frasca et al, 1970) No segundo estudo, foram incluídos 22 pacientes, com processo algico de diferentes etiologias. A posologia ficava a critério médico, sendo que a dose máxima admitida seria 2 comprimidos a cada 6 horas. Ao final de 60 minutos a combinação conseguiu eliminar a dor em 68,18% dos pacientes e promoveu redução acentuada da intensidade da dor em 27,27% dos pacientes, totalizando eficácia global de 95,45%, com 100% de tolerabilidade da medicação. (Silva et al, 1998) O terceiro estudo avaliou a eficácia clínica e tolerabilidade da associação de analgésicos contida no **DORICIN**®, em 208 pacientes submetidos a procedimentos odontológicos. Aproximadamente 74% dos pacientes submetidos à extração dentária simples e 78% submetidos a intervenções cirúrgicas mais complexas, tiveram resultados favoráveis, ao considerar-se a eficácia analgésica. Os autores também relatam um bom perfil de tolerabilidade (94%). (Galvão de Sá, 1973).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA). A dipirona apresenta potentes efeitos analgésicos e antipiréticos. Como a inibição da ciclo-oxigenase, COX-1, COX-2 ou ambas, não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição da síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso

central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3. A orfenadrina, um derivado metilado da difenidramina, é um típico anti-histamínico antagonista H₁, com um moderado efeito sedativo central. Apresenta atividade antagonista dos receptores muscarínicos M₁, M₂ e M₃ da acetilcolina. Adicionalmente é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), os quais desempenham importante papel no fenômeno da hiperalgesia e sensibilização central. Este triplice mecanismo de ação (anti-histamínico central, anticolinérgico e antagonista NMDA) confere à orfenadrina propriedades relaxantes musculares e analgésicas. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona e pela cafeína presentes na fórmula do **DORICIN**®. A cafeína é um fármaco do grupo das metilxantinas, com amplo espectro de ações farmacológicas. Apesar do conhecido efeito estimulante central, atualmente são reconhecidas as propriedades da cafeína na ampliação dos efeitos dos analgésicos não-opiáceos, devido ao bloqueio periférico da ação pró-nociceptiva da adenosina. A cafeína isolada tem atividade analgésica pequena ou nula, tendo um papel de fármaco adjuvante na associação com analgésicos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após administração oral, a dipirona 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 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, o clearance renal foi de 5 mL +/- 2 mL/min para MAA, 38 mL +/- 13 mL/min para AA, 61 mL +/- 8 mL/min para AAA, e 49 mL +/- 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 +/- 0,5 horas para MAA, 3,7 +/- 1,3 horas para AA, 9,5 +/- 1,5 horas para AAA, e 11,2 +/- 1,5 horas para FAA. Em idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante. Pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida. A orfenadrina é bem absorvida no trato gastrointestinal, atingindo concentração sérica máxima entre 2 e 4 horas; sua meia-vida de eliminação situa-se entre 13 e 20 horas, na forma de metabólitos inativos. A cafeína é muito bem absorvida por via oral, com 100% de biodisponibilidade; o pico de concentração plasmática é usualmente alcançado na primeira hora e a meia-vida de eliminação é de 3 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula;- 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, **DORICIN**® não deve ser administrado a: - pacientes com alergia aos derivados de pirazonas (ex.: fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose em relação a um destes medicamentos;- em certas doenças metabólicas tais como: porfiria hepática aguda intermitente (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 hematopoiético;- pacientes que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafiláticas (isto é urticária, rinites, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos,

paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;-
gravidez e lactação (vide Advertências ? Gravidez e lactação).

CATEGORIA D: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER
UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO
MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-

DENTISTA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO
DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, deve-se controlar o perfil hematológico, com hemogramas frequentes, e também a função hepática e renal do paciente. **DORICIN**® não deve ser utilizado concomitantemente com álcool, propoxifeno ou fenotiazínicos. **DORICIN**® não deve ser utilizado para tratamento de rigidez muscular associada ao uso de antipsicóticos.

RELACIONADOS À DAPIRONA

Agranulocitose induzida por dipirona é uma ocorrência de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave 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 - 4 de 10 - 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.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (mal estar geral p. ex., infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação pode ocorrer principalmente em pacientes sensíveis. Por essa razão a dipirona deve ser usada

com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma. Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco de vida, como síndrome de Stevens ? Johnson (SSJ) e necrólise epidérmicatóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para reações anafiláticas graves possivelmente relacionadas à dipirona: - pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (ver item Contraindicações); - pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante; - pacientes com urticária crônica; - pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser um indício de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada; - pacientes com intolerância a corantes (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos). A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (ver item Reações Adversas). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Nestes pacientes, a dipirona 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. A dipirona 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 coronárias ou obstrução relevante dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

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. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência como uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em pacientes sob condições gerais de saúde comprometidas, possível insuficiência na função renal e hepática deve ser levada em consideração.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

A dipirona atravessa a placenta, mas não há evidência de que **DORICIN**® 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 **DORICIN**® em mulheres grávidas. Recomenda-se não utilizar **DORICIN**® durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de **DORICIN**® durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. **DORICIN**®, entretanto, não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, visto que, embora a dipirona seja uma fracosinibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída. A segurança de **DORICIN**® durante a lactação não está estabelecida. A lactação deve ser evitada até 48 horas após o uso de **DORICIN**®, devido à excreção dos metabólitos da dipirona no leite materno.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes idosos: pacientes idosos podem sentir certo grau de confusão mental com a administração do produto.

Em pacientes idosos, possível insuficiência na função renal e hepática deve ser levada em consideração. Outros grupos de risco: **DORICIN**® deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca.

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

ALTERAÇÕES NA CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS

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

SENSIBILIDADE CRUZADA

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona 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 podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

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 pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar monitorização das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona. A administração concomitante da dipirona com metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

MEDICAMENTO-ALIMENTO

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

MEDICAMENTO-EXAMES LABORATORIAIS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DORICIN® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

PRAZO DE VALIDADE: 24 MESES A PARTIR DA DATA DE FABRICAÇÃO. 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 amarelada, 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

Administrar os comprimidos com líquido, por via oral (aproximadamente ½ a 1 copo).

POSOLOGIA

1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia.

NÃO ULTRAPASSAR ESTES LIMITES.

Não há estudos dos efeitos de **DORICIN**® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral. ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER MASTIGADO. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, náusea, 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 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. As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção: Reação muito comum (? 1/10) Reação comum (? 1/100 e < 1/10) Reação incomum (? 1/1.000 e < 1/100) Reação rara (? 1/10.000 e < 1/1.000) Reação muito rara (< 1/10.000)

A DIPIRONA PODE CAUSAR AS SEGUINTE REAÇÕES

ADVERSAS:

DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves e com risco de vida, às vezes fatal. Estas reações podem ocorrer mesmo após **DORICIN**® ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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

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

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da

pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

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

DISTÚRBIOS DA PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO

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

DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO

Anemia aplástica, agranulocitose, e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas e podem ocorrer mesmo após **DORICIN**® ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo 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 trombocitopenia incluem maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

DISTÚRBIOS VASCULARES

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

DISTÚRBIOS RENAIS E URINÁRIOS

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. Coloração avermelhada pode ser observada

algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácidorubazônico, em baixas concentrações.

EM CASOS DE EVENTOS ADVERSOS, NOTIFIQUE AO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA - NOTIVISA, DISPONÍVEL EM

WWW.ANVISA.GOV.BR/HOTSITE/NOTIVISA/INDEX.HTM, OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.

10. SUPERDOSE

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, 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 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.

Tratamento: em caso de superdose aguda de **DORICIN**®, 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. 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 (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES.

III) DIZERES LEGAIS

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

Registro MS nº. 1.0235.0072 Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº. 19.710

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay.

Hortolândia-SP / CEP: 13186-901 CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA SAC: 0800 ? 191914 www.ems.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA NÚMERO DO

DATA DA

DATA DE PROVAÇÃO

NOME DO ASSUNTO

ITENS ALTERADOS EXPEDIENTE NOTIFICAÇÃO/PETIÇÃO DA PETIÇÃO

Atualização de texto de bula conforme bula(10457) ?

SIMILAR padrão publicada no? Inclusão Inicial de Bulário eletrônico. N/A Texto de Bula ?

RDC 19/12/2013 19/12/2013 60/12 Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.

DORICIN ®

CITRATO DE ORFENADRINA + DIPIRONA MONOIDRATADA + CAFEÍNA

EMS S/A

Solução Oral (gotas)

35 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DORICIN® citrato de orfenadrina + dipirona monoidratada + cafeína
APRESENTAÇÕES

Solução oral (gotas) 35 mg/mL + 300 mg/mL + 50 mg/mL: frascos com 10 ou 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 35 mg de citrato de orfenadrina, 300 mg de dipirona monoidratada (cada 350 mg de dipirona, equivalem a 315,7895 mg de dipirona monoidratada (5%) e 50 mg de cafeína. Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, metabilssulfito de sódio, benzoato de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Cada mL de **DORICIN**® corresponde a 35 gotas e 1 gota equivale a 1,01 mg de citrato de orfenadrina, 10,06 mg de dipirona monoidratada e 1,46 mg de cafeína.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. INDICAÇÕES

No alívio da dor associada a contraturas musculares, incluindo cefaleia tensional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da combinação de dipirona 300 mg + citrato de orfenadrina 35 mg + cafeína 50 mg foi avaliada em três estudos clínicos abertos, prospectivos, não randomizados, com braço único de tratamento. As indicações incluíam dor secundária às distúrbios musculoesqueléticos agudas, crônicas e cefaleia. No primeiro estudo, a combinação de dipirona 300 mg, citrato de orfenadrina 35 mg e cafeína 50 mg, na posologia de 1 a

2 comprimidos 3 a 4 vezes ao dia, foi avaliada em 100 pacientes submetidos ao tratamento de dor em diversas desordens musculoesqueléticas, das quais predominaram lombalgias, cervicalgias, entorses e torcicolos. Os pacientes foram classificados conforme intensidade da dor em intensa (59%) e moderada (41%) e à capacidade funcional em Grau III (47 casos), Grau IV (40 casos) e Grau V (13 casos). Os resultados referentes à resolução do fenômeno doloroso totalizaram 88%, sendo avaliados como excelentes (38%), bons (20%) e moderados (30%). (Frasca et al, 1970) No segundo estudo, foram incluídos 22 pacientes, com processo algico de diferentes etiologias. A posologia ficava a critério médico, sendo que a dose máxima admitida seria 2 comprimidos a cada 6 horas. Ao final de 60 minutos a combinação conseguiu eliminar a dor em 68,18% dos pacientes e promoveu redução acentuada da intensidade da dor em 27,27% dos pacientes, totalizando eficácia global de 95,45%, com 100% de tolerabilidade da medicação. (Silva et al, 1998) O terceiro estudo avaliou a eficácia clínica e tolerabilidade da associação de analgésicos contida no **DORICIN**®, em 208 pacientes submetidos a procedimentos odontológicos. Aproximadamente 74% dos pacientes submetidos à extração dentária simples e 78% submetidos a intervenções cirúrgicas mais complexas, tiveram resultados favoráveis, ao considerar-se a eficácia analgésica. Os autores também relatam um bom perfil de tolerabilidade (94%). (Galvão de Sá, 1973).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA). A dipirona apresenta potentes efeitos analgésicos e antipiréticos. Como a inibição da ciclooxigenase, COX-1, COX-2 ou ambas, não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de

que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclooxigenase, a COX-3. A orfenadrina, um derivado metilado da difenidramina, é um típico anti-histamínico antagonista H₁, com um moderado efeito sedativo central. Apresenta atividade antagonista dos receptores muscarínicos M₁, M₂ e M₃ da acetilcolina. Adicionalmente é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), os quais desempenham importante papel no fenômeno da hiperalgesia e sensibilização central. Este triplice mecanismo de ação (anti-histamínico central, anticolinérgico e antagonista NMDA) confere à orfenadrina propriedades relaxantes musculares e analgésicas. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona e pela cafeína presentes na fórmula de **DORICIN**®. A cafeína é um fármaco do grupo das metilxantinas, com amplo espectro de ações farmacológicas. Apesar do conhecido efeito estimulante central, atualmente são reconhecidas as propriedades da cafeína na ampliação dos efeitos dos analgésicos não-opiáceos, devido ao bloqueio periférico da ação pró-nociceptiva da adenosina. A cafeína isolada tem atividade analgésica pequena ou nula, tendo um papel de fármaco adjuvante na associação com analgésicos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após administração oral, a dipirona 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 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, o clearance renal foi de 5 mL +/- 2 mL/min para MAA, 38 mL +/- 13 mL/min para AA, 61 mL +/- 8 mL/min para AAA, e 49 mL +/- 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 +/- 0,5 horas para MAA, 3,7 +/- 1,3 horas para AA, 9,5 +/- 1,5 horas para AAA, e 11,2 +/- 1,5 horas para FAA. Em idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante. Pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida. A orfenadrina é bem absorvida no trato gastrointestinal, atingindo concentração sérica máxima entre 2 e 4 horas; sua meia-vida de eliminação situa-se entre 13 e 20 horas, na forma de metabólitos inativos. A cafeína é muito bem absorvida por via oral, com 100% de biodisponibilidade; o pico de concentração plasmática é usualmente alcançado na primeira hora e a meia-vida de eliminação é de 3 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula;- 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, **DORICIN**®, 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 hepática aguda 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 hematopoiético;- pacientes que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafiláticas (isto é urticária, rinites, angioedema) e analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;- gravidez e lactação (vide Advertências ? Gravidez e lactação).

CATEGORIA D: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-

DENTISTA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, deve-se controlar o perfil hematológico, com hemogramas frequentes, e também a função hepática e renal do paciente. **DORICIN**® não deve ser utilizado concomitantemente com álcool, propoxifeno ou fenotiazínicos. **DORICIN**® não deve ser utilizado para tratamento de rigidez muscular associada ao uso de antipsicóticos.

RELACIONADOS À DAPIRONA

Agranulocitose induzida por dipirona é uma ocorrência de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave 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 < 4 de 10 - 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.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (mal estar geral p. ex., infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

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

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco de vida,

como síndrome de Stevens ? Johnson (SSJ) e necrólise epidérmicatóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantemaprogressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para reações anafiláticas graves possivelmente relacionadas à dipirona: - pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (ver item Contraindicações); - pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante; - pacientes com urticária crônica; - pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser um indício de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada; - pacientes com intolerância a corantes (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos). A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (ver item Reações Adversas). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

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

Em pacientes sob condições gerais de saúde comprometidas,

possível insuficiência na função renal e hepática deve ser levada em consideração.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

A dipirona atravessa a placenta, mas não há evidência de que **DORICIN**® 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 **DORICIN**® em mulheres grávidas. Recomenda-se não utilizar **DORICIN**® durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de **DORICIN**® durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. **DORICIN**® entretanto, não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, visto que, embora a dipirona seja uma fracosinibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída. A segurança de **DORICIN**® durante a lactação não está estabelecida. A lactação deve ser evitada até 48 horas após o uso de **DORICIN**®, devido à excreção dos metabólitos da dipirona no leite materno.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes idosos: pacientes idosos podem sentir certo grau de confusão mental com a administração do produto. Em pacientes idosos, possível insuficiência na função renal e hepática deve ser levada em consideração. Outros grupos de risco: devido à orfenadrina, **DORICIN**® deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca.

ALTERAÇÕES NA CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS

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

SENSIBILIDADE CRUZADA

Pacientes que apresentam reações anafilactóides à dipirona 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 podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

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 pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Deve-se, portanto, realizar monitorização das concentrações de ciclosporina quando da administração concomitante de dipirona. A administração concomitante da dipirona com metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

MEDICAMENTO-ALIMENTO

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

MEDICAMENTO-EXAMES LABORATORIAIS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DORICIN® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

PRAZO DE VALIDADE: 36 MESES A PARTIR DA DATA DE FABRICAÇÃO. 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

Líquido límpido, incolor a levemente amarelado, com odor e sabor característico, isento 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

Siga as instruções abaixo para utilizar este medicamento: Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.

Figura 2: Vire o frasco gotejador para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. Cada 1 mL = 35 gotas.

POSOLOGIA

30 a 60 gotas, 3 a 4 vezes ao dia. Não ultrapassar estes limites. Não há estudos dos efeitos de **DORICIN**® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, náusea, 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 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. As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção: Reação muito comum (? 1/10) Reação comum (? 1/100 e < 1/10) Reação incomum (? 1/1.000 e < 1/100) Reação rara (? 1/10.000 e < 1/1.000) Reação muito rara (< 1/10.000)

A DIPIRONA PODE CAUSAR AS SEGUINTE REAÇÕES ADVERSAS:

DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves e com risco de vida, às vezes fatal. Estas reações podem ocorrer mesmo após **DORICIN**® ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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

Tipicamente, reações anafiláticas/anafilactoides 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, angioedema grave (até mesmo envolvendo alarínge), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

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

DISTÚRBIOS DA PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO

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

DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO

Anemia aplástica, agranulocitose, e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas e podem ocorrer mesmo após **DORICIN**® ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo 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 trombocitopenia incluem maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

DISTÚRBIOS VASCULARES

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

DISTÚRBIOS RENAIS E URINÁRIOS

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.

Coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

EM CASOS DE EVENTOS ADVERSOS, NOTIFIQUE AO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA - NOTIVISA, DISPONÍVEL EM

WWW.ANVISA.GOV.BR/HOTSITE/NOTIVISA/INDEX.HTM, OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.

10. SUPERDOSE

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, 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 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.

Tratamento: em caso de superdose aguda de **DORICIN**®, 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. 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 (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE
VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES.

III) DIZERES LEGAIS

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

Registro MS nº. 1.0235.0072Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº. 19.710
EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara
Assay.

Hortolândia-SP / CEP: 13186-901CNPJ: 57.507.378/0003-
65INDÚSTRIA BRASILEIRA SAC: 0800 ? 191914www.ems.com.br