

**SEDALENE®**  
**dipirona sódica + cloridrato de papaverina +**  
**metilbrometo de homatropina + cloridrato de adifenina**

**Solução Injetável**  
**Solução Oral (gotas)**  
**Cápsulas**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE**  
**SAÚDE**

**Sedalêne®**

dipirona sódica + cloridrato de papaverina + metilbrometo de homatropina + cloridrato de adifenina

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável

Solução Oral (gotas)

Cápsulas

**APRESENTAÇÃO:**

Solução Injetável: Embalagens com 2 e 100 ampolas de 2 ml.

Solução Oral (gotas): Frasco com 10 ml.

Cápsulas: Embalagem com 10 cápsulas.

**USO INTRAMUSCULAR**

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO:**

**Solução Injetável**

Cada ml contém:

dipirona sódica ..... 500 mg

cloridrato de papaverina ..... 15 mg

cloridrato de adifenina ..... 15 mg

metilbrometo de homatropina ..... 1 mg

veículo qsp ..... 1 ml

(veículo: álcool etílico, metabissulfito de sódio, cloreto de sódio, cloridrato de lidocaína, água para injeção)

**Solução Oral (gotas)**

Cada ml contém:

dipirona sódica ..... 500 mg

cloridrato de papaverina ..... 30 mg

cloridrato de adifenina ..... 30 mg

metilbrometo de homatropina ..... 2,5 mg

veículo qsp ..... 1 ml

(veículo: álcool etílico, aromas de abacaxi e maçã, metabissulfito de sódio e água purificada)

Cada ml de **Sedalêne®** equivale a 25 gotas do produto.

**Cápsulas**

Cada cápsula contém:

dipirona sódica ..... 250 mg

cloridrato de papaverina ..... 15 mg

cloridrato de adifenina ..... 15 mg

metilbrometo de homatropina ..... 1,25 mg

excipiente qsp ..... 300 mg

(excipiente: fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Em função de sua propriedade anticolinérgica, o medicamento é capaz de diminuir a hipermotilidade das vísceras ocas, reduzindo assim a sensação dolorosa por ela causada. A ação se dá sobre a inervação autônoma da musculatura lisa da parede visceral, ação esta potencializada pelo cloridrato de papaverina, que exerce sua função diretamente no músculo.

A ação farmacológica de **Sedalêne®** é complementada pela dipirona sódica.

Desta forma, **Sedalêne®** está indicado:

- como medicação analgésica e antiespasmódica
- no alívio de manifestações dolorosas, em particular nas cólicas hepáticas, renais, gástricas, intestinais ou uterinas
- na analgesia pós-operatória e pós-parto
- nos espasmos cardiovasculares
- para dor de cabeça, enxaqueca e herpes zoster

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A lógica da associação medicamentosa está no uso de substância que ajam em locais diferentes para potencializar a ação terapêutica desejada, para redução de doses das substâncias e para redução dos efeitos indesejáveis.

Sedalêne tem indicação para analgesia, sobretudo como antiespasmódico, com ação desejada, sobretudo em trato digestivo e urinário.

Como descrito na primeira parte deste documento, o controle autonômico sobre a musculatura lisa das paredes intestinais se dá pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, através da liberação de acetilcolina, neurotransmissor das fibras pós-ganglionares.

Esta substância estimula a movimentação das alças intestinais do delgado, bem como estômago e colo. O uso de anticolinérgicos, portanto, se justifica pelo seu mecanismo de ação, direto sobre a gênese do excesso de peristaltismo destas estruturas.

Sabe-se também que a ação destas substâncias se dá em doses relativamente altas. Portanto, a associação de dois anticolinérgicos, um deles com maior afinidade para receptores muscarínicos M3, permite o uso de doses menores de cada um deles, com redução dos efeitos adversos comuns às substâncias desta classe terapêutica.

Conforme também descrito, a riqueza de sinapses dos nervos parassimpáticos com neurônios não colinérgicos, permite que parte do peristaltismo exagerado continue acontecendo, persistindo o espasmo e sua percepção dolorosa. Daí o uso associado da papaverina, com ação relaxante sobre musculatura lisa, também em contração muscular não induzida pela presença de acetilcolina. A função da papaverina é, neste caso complementar à dos anticolinérgicos.

Além disso, sabe-se também que o peristaltismo dos ureteres não é unicamente devido à ação colinérgica. A musculatura da pelve renal tem capacidade de geração espontânea de potencial de ação, transmitindo-o para a musculatura dos ureteres.

Aqui, a ação da papaverina é desejável, uma vez que além da redução da pressão do sistema coletor

(esta sim induzida pelos anticolinérgicos), há ação direta de relaxamento sobre a musculatura lisa, com potencialização do efeito terapêutico.

Por fim, a dipirona complementa todas estas atividades através da redução da percepção talâmica da dor.

### SEGURANÇA

Sedalêne é um produto comercializado há mais de quarenta anos, com enorme volume de vendas. Não há relatos de farmacovigilância que deem conta de reações adversas importantes com relação ao produto.

Sabemos que a ciência possibilitou o surgimento de medicamentos mais modernos para todas as indicações. Entretanto, pelo exposto, Sedalêne permanece como alternativa segura, de fácil acesso à população.

Esperamos ter justificado a associação presente neste produto, com base na lógica que norteia a comercialização de medicamentos com mais de um princípio ativo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O **Sedalêne®** é uma associação de dipirona sódica, cloridrato de papaverina, metilbrometo de homatropina e cloridrato de adifenina usada no tratamento de manifestações dolorosas acompanhadas de componente espasmódico.

A fórmula de **Sedalêne®** contém dois anticolinérgicos (cloridrato de adifenina e metilbrometo de homatropina), um relaxante muscular (cloridrato de papaverina) e um analgésico de ação central (dipirona sódica).

#### **METILBROMETO DE HOMATROPINA**

É um derivado atropínico com estrutura de amônio quaternário, com diferenças farmacológicas importantes em relação à atropina. Talvez a mais significativa seja a ausência de efeitos centrais, pela dificuldade de passagem destes compostos pela barreira hematoencefálica. É menos potente que a atropina na ação antimuscarínica, mas é quatro vezes mais potente como bloqueador ganglionar.

O controle da hipermotilidade gastrointestinal e das estruturas do sistema urinário, é a maior indicação terapêutica do composto.

#### **CLORIDRATO DE ADIFENINA**

É outro composto anticolinérgico, utilizado, amplamente nas disfunções autonômicas com reflexo na motilidade do sistema digestório. Estudos demonstram que a adifenina tem mais afinidade que a homatropina para receptores M3, o que seria interessante do ponto de vista de redução de efeitos adversos destes compostos.

#### **ASSOCIAÇÃO DE DOIS ANTICOLINÉRGICOS**

É sabido que os derivados atropínicos, sejam eles semissintéticos ou naturais, trazem, intrinsecamente, um potencial de efeitos indesejáveis em função da grande quantidade de receptores nicotínicos presentes no organismo. Assim, a ação sobre glândulas salivares e mucosas, pupilas, nódulo sinusal, etc, podem constituir obstáculos para o uso clínico destas substâncias.

Uma vez que grande parte destes efeitos é dose dependente, associação de compostos, em geral, é uma estratégia para reduzi-los, uma vez que as doses individuais de cada composto podem ser menores.

A estratégia se aplica aos dois anticolinérgicos presentes nas preparações de Sedalêne. A possibilidade de efeito aditivo entre um composto com estrutura quaternária (metilbrometo de homatropina) e um composto mais seletivo para receptores M3 (cloridrato de adifenina), permite que doses pequenas (1 a 2 mg de homatropina e 15 a 30 mg de adifenina) sejam utilizadas, com mais conforto, eficácia e segurança para o paciente.

#### **CLORIDRATO DE PAPAVERINA**

A papaverina é uma benzilisoquinolina, composto derivado do ópio com marcada ação relaxante sobre a musculatura lisa. Tanto é que sua utilização em espasmos arteriais, em que é desejável o relaxamento rápido da musculatura daqueles vasos, ainda hoje é muito grande.

Seu mecanismo molecular de ação é a inibição da fosfodiesterase, com acúmulo intracelular de AMPc e, conseqüentemente relaxamento muscular. É possível que ação sobre o movimento do cálcio intracelular e sobre a respiração celular também contribuam para a ação farmacológica do composto, principalmente no que diz respeito ao relaxamento da musculatura uterina e da bexiga urinária. Como relaxante não específico da musculatura lisa, seu efeito também acontece sobre a musculatura lisa da parede das alças intestinais (independentemente da intervenção colinérgica ou não), e do ureter.

#### **DIPIRONA**

É um composto pirazolônico, de utilização mundial como analgésico e antipirético. Aparentemente a dipirona possui vários mecanismos de ação, mas a principal parece ser uma alteração da percepção central da dor, mais especificamente no tálamo. Além disso, existe a possibilidade de ação periférica, na modificação do metabolismo do ácido araquidônico, reduzindo a produção de prostaglandinas, e conseqüentemente a sensibilização dos nociceptores.

Parecem dispensáveis maiores considerações sobre esta substância que acumula anos de estudo e, sobretudo, décadas de utilização clínica.

#### **Referências:**

1. Micholet J, Moreau MF, Veyre A *et al* - Adiphenine plasma levels and blood-brain barrier crossing in the rat. Eur J Drug Metab Pharmacol, 1985; 10:273-278.
2. Dauphin F, Hamel E - Muscarinic receptor subtype mediating vasodilation in feline middle cerebral artery exhibits M3 pharmacology. Eur J Pharmacol, 1990;178:203-213.
3. Shimizu K, Yoshihara E, Takahashi M *et al* - Mechanism of relaxant response to papaverine on the smooth muscle of non-pregnant rat uterus. J Smooth Muscle Res, 2000;36:83-91.
4. Nagasawa K, Takayanagi I, Miyamoto M *et al* - Antispasmodic action of quaternary compounds administered orally. J Pharm Pharmacol, 1974;26:833-835.
5. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N *et al* - Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. J Neurosurg, 2001;95:44-50.
6. Bilgen F, Yapici MF, Serbetcioglu A *et al* - Effect of normothermic papaverine to relieve intraoperative spasm of the internal thoracic artery. Ann Thorac Surg, 1996;62:769-771.

7. Mazario J, Herrero JF - Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units. Neuroscience letters, 1999;274:179-182.
8. Eldor A, Polliack G, Vlodavsky I *et al* - Effects of dipyrone on prostaglandin production by human platelets and cultured bovine aortic endothelial cells. Thromb Haemostas, 1983;49(2): 132-137.
9. Halfeld G - Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. Rev Paul Odontol, 1992;6:20-32.
10. Sakata RK, Gozzani JL, Kuniyoshi HS, Ono MT - Estudo duplo cego comparativo, em dose única de acetaminofen, dipirona e placebo no tratamento da dor pós-operatória. Rev Bras Cir, 1986;76(5):301-304.
11. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC *et al*- Single dose dipyrone for acute postoperative pain. The Cochrane Library, 2004; 2a.edição.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

O Sedalene® não deve ser administrado a pacientes com intolerância aos derivados pirazolônicos ou ao ácido acetilsalicílico, na porfiria hepática e na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. É contra-indicado também para pacientes portadores de glaucoma de ângulo agudo, sobretudo acima de 45 anos, em função da possibilidade de aumento da pressão intra-ocular.

Sedalene® também está contra-indicado em: hipertrofia prostática ou patologias ureterais com risco de retenção urinária, íleo paralítico ou estenose do piloro.

Sedalene® não deve ser administrado a pacientes com alterações hematológicas pregressas importantes, particularmente agranulocitose, qualquer que tenha sido sua causa.

Agranulocitose: Todos os medicamentos contendo dipirona sódica podem causar agranulocitose, como expressão de hipersensibilidade à droga. Como trata-se de reação alérgica, o aparecimento do quadro não é dose dependente, podendo acontecer até com doses mínimas.

Todo paciente em uso de Sedalene® deve saber que ocorrendo febre, manifestações de angina ou lesões de mucosa oral deve-se interromper imediatamente a droga e uma avaliação hematológica deve ser feita de urgência. Constatada a agranulocitose, o paciente deve imediatamente ser removido para um hospital. A manutenção da droga aumenta o risco de mortalidade.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### PRECAUÇÕES

Deve-se evitar o uso em crianças abaixo de 5 kg de peso ou de 3 meses de idade.

Deve ser usado com precaução em condições em que haja taquicardia: tireotóxicose, insuficiência cardíaca, pós-operatório de cirurgias cardíacas, infarto agudo do miocárdio.

O Sedalene® deve ser usado com precaução em insuficiência renal ou hepática.

Deve-se evitar o uso nos três primeiros meses e nas seis últimas semanas de gestação.

Os derivados atropínicos e a dipirona atravessam a barreira placentária e são recuperados no leite materno, não devendo ser administrados a lactantes.

O Sedalene® causa diminuição da secreção brônquica, podendo ocasionar o aparecimento de plugs mucosos na árvore brônquica. Cuidado particular deve ser, então, tomado em pacientes portadores de bronquite crônica.

O Sedalene® pode exacerbar o refluxo gastroesofágico, devendo ser usado com precaução em portadores desta condição.

**Categoria de risco na gravidez: categoria C.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sedalene® potencializa os efeitos do álcool.

O uso concomitante de Sedalene® com ciclosporina pode diminuir o nível sanguíneo desta substância.

Deve-se evitar o uso concomitante de Sedalene® com clorpromazina, devido ao risco de hipotermia grave.

A adição dos efeitos anticolinérgicos recomenda cuidado com a administração concomitante de Sedalene® com: antiparkinsonianos da classe dos anticolinérgicos, neurolépticos fenotiazídicos, antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H<sub>1</sub> e disopiramida.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico.

**“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.”**

- 
- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
  - ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
  - ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
  - ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Características físicas e organolépticas:

Solução injetável: líquido límpido amarelado, isento de partículas estranhas.

Cápsula gelatinosa dura: pó branco homogêneo, praticamente inodoro.

Solução oral: líquido límpido amarelado.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Solução injetável

ADULTOS: uma (2 ml) a duas (4 ml) ampolas por via intramuscular, sem ultrapassar a quantidade de 10 ml diários, com intervalo de no mínimo 6 horas entre as doses. Doses maiores ou mais frequentes, apenas sob supervisão médica.

### Solução Oral (gotas)

ADULTOS E ADOLESCENTES ACIMA DE 15 ANOS: 20 a 30 gotas por via oral até 4 vezes ao dia.

CRIANÇAS: 5 a 10 gotas por via oral, até 4 vezes ao dia.

Cada ml de **Sedalêne®** equivale a 25 gotas do produto.

### Cápsulas

ADULTOS E ADOLESCENTES ACIMA DE 15 ANOS: 1 a 2 cápsulas até 4 vezes ao dia.

CRIANÇAS: 1 cápsula até 4 vezes ao dia.

**“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas e/ou colaterais podem ser observadas com o uso de **Sedalêne®**:

- Boca seca, ocasionalmente com dificuldade para engolir ou falar. Sede.
- Midríase, fotofobia, ciclopeia, diminuição da secreção lacrimal.
- Pele seca.
- Bradicardia seguida de taquicardia, palpitação e arritmias cardíacas.
- Hipotensão pela ação anticolinérgica da medicação.
- Urgência urinária.
- Redução do tônus e motilidade do trato gastrointestinal, com consequente obstipação

Ocasionalmente podem ocorrer: tonturas e vertigens; vômitos; desequilíbrio; dor retroesternal, devido ao refluxo gastroesofágico; distúrbios gastrointestinais; cefaléia; “rash” cutâneo; sudorese; sonolência.

Em pacientes hipersensíveis à dipirona, pode ocorrer: choque; agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia; urticária com comprometimento cutâneo, conjuntival ou de mucosa nasofaríngea; muito raramente, síndrome de Stevens Johnson ou Síndrome de Lyell.

Caso ocorra choque: colocar o paciente deitado, com pernas elevadas e vias respiratórias livres. Diluir 1 ml de epinefrina (1:1000) em 10 ml de água para injeção e aplicar 1 ml IV. Administrar corticosteróides por via intravenosa em altas doses. Proceder à reposição volumétrica com solução eletrolítica, plasma, albumina ou substitutos do plasma.

A hipersensibilidade à dipirona pode desencadear crises de broncoespasmo, em pacientes propensos a esta condição.

**“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária Estadual – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

## 10. SUPERDOSE

Os sintomas devidos aos atropínicos são: secura da boca, midríase, paralisia de acomodação e principalmente, taquicardia, agitação, confusão e alucinações, podendo levar ao delírio. Pode ocorrer depressão respiratória.

**Tratamento:** O tratamento é sintomático, com controle dos ritmos respiratório e cardíaco, em ambiente hospitalar. Esta condição responde bem à administração de parasimpatomiméticos.

Os sintomas de superdose devidos à dipirona são: mal estar, náuseas, vômitos, dor abdominal, excitação, convulsões, choque, coma, parada respiratória.

Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica podem ocorrer.

A retenção de sódio e água podem levar a edema agudo de pulmão em cardiopatas.

Lesões hepáticas ou renais podem estar presentes.

Os fenômenos devem ser tratados individualmente, até a eliminação do produto, que pode ser acelerada por diurese forçada ou diálise.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS N.º 1.0298.0382

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC** (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.**



**Anexo B**

**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
27/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/ VPS	Solução Injetável: Embalagens com 2 e 100 ampolas de 2 ml. Solução Oral (gotas): Frasco com 10 ml. Cápsulas: Embalagem com 10 cápsulas.