



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



PARACETAMOL

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDOS

750 MG

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

paracetamol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 750 mg: embalagens contendo 20 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

paracetamol DC 90833,40 mg*

Excipientes**q.s.p.....1 comprimido

*equivalente à 750 mg de paracetamol, amido de milho, povidona, amidoglicolato de sódio, amido de milho pré-gelatinizado, ácido esteárico, etilparabeno e propilparabeno.

**croscarmellose sódica, celulose microcristalina e copovidona.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado, em adultos, para a redução da febre e o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e dismenorréia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo em 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4 mg/kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de $38,5^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com placebo, $37,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ no grupo do paracetamol ($p = 0,001$ versus placebo), e $38,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com o fármaco comparativo ($p = 0,001$ versus paracetamol; $p = 0,570$ versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior.1

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000 mg) em um comparativo em 162 pacientes sofrendo de dor moderada a muito intensa, devido a uma cirurgia dentária. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados em 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 6 horas após a administração. O paracetamol foi significativamente melhor que o comparativo na diferença máxima de intensidade da dor ($p < 0,05$), no máximo alívio da dor obtida ($p < 0,03$) e de acordo com uma avaliação global ($p < 0,02$).2

Referências Bibliográficas

1. Pernerstorfer T., et al. Acetaminophen has Greater Antipyretic Efficacy than Aspirin in Endotoxemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 66 (1): 51-7.

2. Mehlich D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. Clin. Ther. 1984; 7 (1): 89-97.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O **paracetamol** é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos, clinicamente comprovado, que promove analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese através de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o **paracetamol**, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 7,7 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 mg a cada 6 horas, variam de 7,9 a 27,0 mcg/mL. Através de informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos patrocinados pela companhia, com 59 crianças, idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para concentração plasmática máxima de $12,08 \pm 3,92$ ug/mL, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) através de uma dose de 12,5 mg/kg.

Efeito dos alimentos: A absorção de **paracetamol** é mais rápida se você estiver em jejum. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o **paracetamol** é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O **paracetamol** pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição: o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso.

Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do **paracetamol** se liga às proteínas plasmáticas.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Metabolismo: o **paracetamol** é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutatona para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida *in vivo* parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados

microsomais *in vitro*. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível *in vivo*. Em adultos, a maior parte do **paracetamol** é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutatona são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do **paracetamol** é semelhante àquela de adultos saudáveis, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4 g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos saudáveis e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do **paracetamol** no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

Eliminação: em adultos a meia vida de eliminação do **paracetamol** é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O **paracetamol** é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do **paracetamol** inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Paracetamol não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao **paracetamol** ou a qualquer outro componente de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose recomendada de **paracetamol** não deve ser ultrapassada.

Muito raramente, foram relatadas sérias reações cutâneas, tais como pustulose generalizada exantemática aguda, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes que receberam tratamento com **paracetamol**. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas sérias e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Uso com álcool: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de **paracetamol**, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de **paracetamol** frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de **paracetamol**. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente.

Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do **paracetamol** em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplocegos, randomizados, controlados com placebo, nos quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de **paracetamol** (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos.

Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de **paracetamol** na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

Gravidez (Categoria B) e Lactação

Em casos de uso por mulheres grávidas ou amamentando, a administração deve ser feita por períodos curtos.

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

Não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação. Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que o **paracetamol**, quando administrado conforme recomendações de prescrição, não afeta adversamente a gestante ou o feto.

Quando administrado à mãe em doses terapêuticas, o **paracetamol** atravessa a placenta passando para a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão. No feto, o **paracetamol** é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato. Quando administrado conforme recomendado, o **paracetamol** não representa risco para a mãe ou feto.

O **paracetamol** é excretado no leite materno em baixas concentrações (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A ingestão materna de **paracetamol** nas doses analgésicas recomendadas não representa risco para o lactente.

Uso em idosos: Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de **paracetamol** por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para muitos pacientes, o uso ocasional de **paracetamol** geralmente tem pouco ou nenhum efeito em pacientes sob o tratamento crônico com varfarina. Porém, há controvérsias em relação à possibilidade do **paracetamol** potencializar a ação anticoagulante da varfarina e de outros derivados cumarínicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Paracetamol deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br

Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características do produto

Comprimido oblongo de cor branca.

Todo medicamento deve ser mantido longe do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com líquido. O **paracetamol** pode ser administrado independentemente das refeições.

paracetamol: 1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária total recomendada de **paracetamol** é de 4000 mg (5 comprimidos de **paracetamol 750 mg**) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (1 comprimido de **paracetamol 750 mg**), em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas.

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer algumas reações adversas inesperadas. Caso ocorra uma rara reação de sensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado.

As reações adversas identificadas após o início da comercialização de **paracetamol**, com doses terapêuticas de **paracetamol** são:

Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminase em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de **paracetamol**. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de **paracetamol**.

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

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10 g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15 g.

Uma superdose aguda de menos que 150 mg/kg em crianças (<12 anos de idade) não foi associada a hepatotoxicidade. Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de **paracetamol** são: anorexia, náusea, vômito, sudorese intensa, palidez e mal-estar geral. Os sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade hepática podem não estar presentes até 48 a 72 horas após a ingestão.

Toxicidade grave ou casos fatais foram extremamente infrequentes após uma superdose aguda de **paracetamol** em crianças pequenas, possivelmente por causa das diferenças no modo de metabolizar o **paracetamol**. Se tiver sido ingerida dose acima de 150 – 200 mg/kg ou se foi ingerida uma quantidade desconhecida, assim que possível deve ser obtido o nível plasmático de **paracetamol**, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de **paracetamol**, e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos a insuficiência hepática fulminante ou suas seqüelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia;
 - Distúrbios gastrintestinais: vômitos, náusea e desconforto abdominal;
 - Distúrbios hepatobiliares: necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia e sensibilidade anormal à palpação do fígado;
 - Distúrbios gerais e condições do local de administração: palidez, hiperidrose e mal estar geral;
 - Exames laboratoriais alterados: bilirrubinemia aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfataseemia aumentada e lactato sanguíneo aumentado.
- Os seguintes eventos clínicos são seqüelas de insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se esses eventos ocorrerem durante a insuficiência hepática aguda associada a superdose com **paracetamol** (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150 mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:
- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
 - Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia e trombocitopenia;
 - Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica e acidose láctica;
 - Distúrbios do sistema nervoso central: coma (com superdose maciça de **paracetamol** ou superdose de múltiplas drogas), encefalopatia e edema cerebral;
 - Distúrbios cardíacos: cardiomiopatia;
 - Distúrbios vasculares: hipotensão;
 - Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: insuficiência respiratória;
 - Distúrbios gastrintestinais: pancreatite e hemorragia gastrointestinal;
 - Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda;
 - Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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

III - Dizeres legais

Reg. MS 1.4381.0124

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED Indústria de Medicamentos Ltda.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED Indústria de Medicamentos Ltda.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

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



CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
06/03/2014	---	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	. Para quê este medicamento é indicado? .Como este medicamento funciona? .Quando não devo usar este medicamento? .O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?	---	. 750 MG COM SIMP CT BL AL PLAS LAR X 20 . 750 MG COM SIMP CT BL AL PLAS LAR X 200 (EMB MULT)

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



							<ul style="list-style-type: none">. Quais os males que este medicamento pode me causar?. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?. Indicações. Resultados de eficácia. Características farmacológicas. Contra – indicações. Advertências e precauções. Interações medicamentosas. Cuidados de armazenamento do medicamento. Posologia e modo de usar. Reações adversas. Superdose		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br