

*Johnson & Johnson*

**TYLENOL® SINUS™**

Johnson & Johnson INDUSTRIAL Ltda

Comprimidos revestidos

500 mg de paracetamol + 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina

## **TYLENOL® SINUS™**

paracetamol e cloridrato de pseudoefedrina

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido em embalagem com 24 comprimidos, contendo 500 mg de paracetamol e 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 500 mg de paracetamol e 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina (equivalente a 24,57 mg de pseudoefedrina).

Excipientes: água purificada, amido, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose pó, corante amarelo FD&C nº 10 laca alumínio, corante azul FD&C nº 1 laca alumínio, corante vermelho FD&C nº 40 laca alumínio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e polissorbato 80.

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para o alívio temporário dos sintomas decorrentes de gripes, resfriados comuns e sinusites tais como congestão nasal, obstrução nasal, coriza, mal estar, dores pelo corpo, dor de cabeça, entre outros; e para redução da febre.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia, da combinação de paracetamol e pseudoefedrina, foi avaliada em um estudo randomizado, controlado com placebo, envolvendo 430 pacientes portadores de sintomas comuns de resfriados e gripes há menos de 48 horas, que relataram sintomas nos seios paranasais, de intensidade leve a moderada. Em comparação com a avaliação na admissão ao estudo, 2 horas após a segunda dose do medicamento em estudo, a média  $\pm$  EPM do escore de avaliação dos sintomas sinusais globais havia diminuído em  $1,30 \pm 0,06$  no grupo tratado com paracetamol + pseudoefedrina e em  $0,93 \pm 0,06$  no grupo tratado com placebo ( $p \leq 0,029$ ). A avaliação da média ponderada  $\pm$  EPM dos sintomas sinusais combinados (dor, pressão e congestão nos seios paranasais) mostrou redução de  $1,14 \pm 0,06$  no grupo tratado com paracetamol + pseudoefedrina e de  $0,84 \pm 0,06$  no grupo tratado com placebo ( $p \leq 0,029$ ). Reduções de magnitude semelhante foram observadas também para cada um dos sintomas sinusais individualmente, e para cefaleia e rinorreia. Os autores concluíram que a administração da associação foi eficaz no alívio sintomático da dor, pressão e congestão nos seios paranasais, que podem ser notados no início do quadro gripal.

### **Referências bibliográficas**

Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. Arch Fam Med.; 9(10): 979-985, 2000.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**TYLENOL® SINUS™** contém paracetamol, um analgésico e antitérmico, e pseudoefedrina um descongestionante nasal.

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

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

A pseudoefedrina é uma droga simpatomimética que possui uma atividade agonista fraca nos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. Seu principal mecanismo é a ação indireta em receptores adrenérgicos nos quais a pseudoefedrina desloca a norepinefrina das vesículas de armazenamento dos neurônios pré-sinápticos. A norepinefrina deslocada é liberada na sinapse neuronal onde se torna livre para ativar os receptores  $\alpha$  adrenérgicos pós-sinápticos. A estimulação dos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  localizados nos vasos sanguíneos da mucosa nasal resulta em vasoconstricção, diminuição no volume sanguíneo e a diminuição do volume da mucosa nasal (descongestionamento nasal). Os vasos sanguíneos contraídos permitem um menor fluxo de entrada de fluidos no nariz, garganta e seios da face, resultando na diminuição da inflamação das membranas nasais assim como a diminuição da produção de muco. Então, através da constrição dos vasos sanguíneos, a maioria localizada na passagem nasal, a pseudoefedrina causa a diminuição do congestionamento nasal.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

**Absorção:** O paracetamol é rapidamente e quase completamente absorvido através do 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. A pseudoefedrina é rápida e completamente absorvida no trato gastrintestinal e não há evidência de efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade oral da pseudoefedrina é alta, determinada através de coletas de urina, sendo maior do que 96% da dose administrada. Atingindo a concentração máxima entre  $1.46 \pm 0.55$  após administração.

**Efeito dos alimentos:** Embora as concentrações de pico sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada, portanto pode ser administrado independentemente das refeições. Quando a pseudoefedrina é tomada após uma refeição rica em gorduras, a taxa de absorção é diminuída, resultando no atraso aproximado de 1 hora na obtenção da concentração máxima.

**Distribuição:** O paracetamol e a pseudoefedrina são moderadamente distribuídos aos tecidos e líquidos do organismo, atingindo seus locais de ação em concentrações adequadas, no sistema nervoso central e periférico e nas mucosas do trato respiratório. Ambas as substâncias passam para o leite materno, o paracetamol atinge concentrações de pico de 10 a 15 mcg/mL no leite após 1 e 2 horas da ingestão materna de dose única de 650 mg e a pseudoefedrina passa para o leite em concentrações suficientes, de modo que o uso durante o aleitamento não é recomendado por causa do risco de efeitos adversos especialmente em recém-nascidos e prematuros. 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.

**Metabolismo:** A metabolização da pseudoefedrina no fígado é incompleta. 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 glutationa 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 microssomais 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 glutationa 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 sadios, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos sadios e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

**Eliminação:** A pseudoefedrina e o paracetamol são excretados principalmente pela via renal. A meia vida de eliminação da pseudoefedrina é de 5.5-7.0 horas e apresenta, em um período de 24 horas, cerca de 43% a 96% de eliminação da dose administrada sob a forma inalterada. O índice de excreção é acelerado em urina acidificada. A meia vida de eliminação da pseudoefedrina é menor em crianças do que em adultos. A meia vida de eliminação do paracetamol, em adultos, é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas, sendo 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 catecós (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose. A ação do medicamento se inicia dentro de 15 a 30 minutos após a administração.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**TYLENOL® SINUS™** não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol, ao cloridrato de pseudoefedrina ou aos excipientes da formulação.

**TYLENOL® SINUS™** não deve ser administrado à pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO), como alguns medicamentos antidepressivos (ex: trancilcipromina, moclobemida), ou para distúrbios psiquiátricos e emocionais (ex: iproniazida, fenelzina), ou para Doença de Parkinson (ex: selegilina), ou por duas semanas após o término do uso destes medicamentos. O uso concomitante destes medicamentos pode causar aumento na pressão sanguínea ou crise de hipertensão.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes cardiopatas, hipertensos, com distúrbios da tireoide ou com dificuldade de urinar devida a aumento da próstata.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Se a dor ou a febre persistir, piorar, se novos sintomas ocorrerem, ou em caso de aparecimento de vermelhidão ou edema, o uso do medicamento deve ser interrompido, pois pode ser um sinal de doença grave.

**Uso com álcool:** Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças do fígado caso seja ingerida uma dose maior que a recomendada (superdose) de Tylenol® Sinus™. O paracetamol pode causar dano hepático.

**Uso durante gravidez e lactação:** Em casos de uso por mulheres grávidas ou amamentando, a administração deve ser feita por períodos curtos.

**TYLENOL® SINUS™** pertence a Categoria C de Risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, uma vez que não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

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 hipersensitividade.

**Este medicamento pode causar doping.**

**Não use outro produto que contenha paracetamol.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**TYLENOL® SINUS™** não deve ser administrado a pacientes em uso de bicarbonato de sódio, pois podem apresentar diminuição da eliminação renal da pseudoefedrina aumentando a sua meia-vida e podendo levar a uma toxicidade de caráter moderado, com agitação, hipertensão, taquicardia.

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.

Interação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO): A pseudoefedrina exerce suas propriedades vasoconstritoras, estimulando os receptores adrenérgicos e deslocando norepinefrina dos sites de armazenamento neuronais. Uma vez que os IMAO impedem o metabolismo de aminas simpatomiméticas e aumentam o armazenamento de norepinefrina liberáveis em tecido nervoso adrenérgico, IMAO podem potenciar o efeito constrictor da pseudoefedrina. Crises hipertensivas agudas têm sido relatadas na literatura médica com o uso concomitante de inibidores da IMAO e aminas simpatomiméticas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**TYLENOL® SINUS™** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento é válido por 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.**

**TYLENOL® SINUS™** é um comprimidos de coloração verde clara.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com líquido. Pode ser administrado independentemente das refeições.

**Adultos e crianças acima de 12 anos:** administrar 2 comprimidos, a cada 4 a 6 horas, não exceder 8 comprimidos em 24 horas.

A dose diária total recomendada de paracetamol para adultos e crianças de 12 anos ou mais é de 4000mg, administrada em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg a cada 4 a 6 horas, no período de 24 horas.

A duração do tratamento depende da remissão dos sintomas, não devendo ser administrado por mais de 7 dias para dor, ou, por mais de 3 dias para febre.

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

Reação adversa comum (ocorreu entre 1% e 10% dos pacientes que administraram este medicamento) observada em estudo clínico: nervosismo. Outras reações indesejáveis comuns à administração de pseudoefedrina são: boca seca, náusea, tontura e insônia.

Em estudo pós-mercado, foram observadas as seguintes reações, muito raramente (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação anafilática, hipersensibilidade, ansiedade, euforia, dor de cabeça, hiperatividade psicomotora, arritmia, palpitações, taquicardia, dor abdominal, diarreia, vômitos, angioedema, prurido, erupção cutânea, erupções com prurido, urticaria, disúria, retenção urinária, aumento na pressão sanguínea. 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Em adultos e adolescentes, acima de 12 anos, 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) com superdoses menores que 15g.

Uma superdose aguda de menos que 150 mg/kg em crianças, abaixo de 12 anos, não foi associada à hepatotoxicidade.

Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol são: anorexia, náusea, vômito, sudorese, 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 da dose maciça.



Casos graves de toxicidade e fatalidades são extremamente raros por superdose aguda em crianças, possivelmente devido a diferenças na metabolização do paracetamol.

Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de paracetamol e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos à 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, fosfatase 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: > 150mg/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 gastrintestinal;
- Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

Os sintomas de superdose por pseudoefedrina consistem geralmente de náusea, vômito, sintomas simpatomiméticos incluindo estimulação do sistema nervoso central, insônia, tremores, midriase, ansiedade, agitação, alucinações, convulsões, palpitações, taquicardia, hipertensão e bradicardia reflexa. Outros efeitos podem incluir disritmias, crise hipertensiva, hemorragia intracerebral, infarto do miocárdio, psicose, rabdomiólise, hipocalêmia, infarto isquêmico intestinal, sonolência foi relatada com superdose em crianças.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS - 1.5721.0016

Farmacêutica Responsável: Patricia Meneguello da Silva Carvalho - CRF-SP nº 30.538

#### **Fabricado e embalado por:**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia Presidente Dutra, km 154, São José dos Campos – SP

#### **Registrado por:**

Johnson & Johnson Industrial Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154, São José dos Campos-SP

CNPJ: 59.748.988/0001-14

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

SAC 0800 728 6767

[www.tylenol.com.br](http://www.tylenol.com.br)

Venda sob prescrição médica.

### Histórico da Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data aprovação	Itens de Bula	Versões	Apresentações relacionadas
30/01/2014	0075207/14-0	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALTERAÇÃO DO RESPONSÁVEL TÉCNICO</li> <li>- ADEQUAÇÃO DA BULA DE ACORDO COM O CCDS (COMPANY CORE DATA SHEET) PARA OS ITENS:</li> <li>- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li> <li>- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</li> <li>-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>- REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>- SUPERDOSE</li> </ul>	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg de paracetamol + 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina
16/04/2014	0294621141	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ADEQUAÇÃO DA BULA DE ACORDO COM O CCDS (COMPANY CORE DATA SHEET) PARA OS ITENS:</li> <li>- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> </ul>	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg de paracetamol + 30 mg de

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>- CONTRAINDICAÇÕES</li> <li>- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>- REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>		cloridrato de pseudoefedrina
15/12/2014	NA – Objeto de pleito dessa notificação eletrônica	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	<p>Alterado texto nos pontos:</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. CONTRAINDICAÇÕES da bula do paciente e do profissional, respectivamente.</p>	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg de paracetamol + 30 mg de cloridrato de pseudoefedrina