

Elcodrix DC

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos revestidos

500 mg de paracetamol + 65 mg de cafeína

ELCODRIX DC
paracetamol + cafeína

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagens contendo 12 e 120 comprimidos, contendo 500 mg de paracetamol e 65mg de cafeína.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de ELCODRIX DC contém 500 mg de paracetamol e 65 mg de cafeína.

Excipientes: amido, amido pré-gelatinizado, povidona, amidoglicolato de sódio, ácido esteárico, propilparabeno, etilparabeno, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ELCODRIX DC é indicado em para o alívio sintomático de dores de cabeça, sendo também útil para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais.

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 $38,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com placebo, $37,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ no grupo do paracetamol ($p = 0,001$ versus placebo), e $38,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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

Nos anos 80 uma análise de 30 estudos referentes a cefaleias e dores pós-operatórias, sugeriu um aumento de eficácia analgésica em associações contendo 65 mg de cafeína³. Uma análise mais recente examinou diversas doses de combinações de cafeína a analgésicos⁴. No caso do paracetamol, dezesseis combinações com a cafeína foram analisadas sendo que foram utilizadas doses de 100, 178, 316 e 562 mg/kg de paracetamol todas combinadas com doses de 10, 18, 32, 56 mg/kg de cafeína. A antinocicepção foi aumentada em dose moderada, 316 mg/kg de paracetamol e 32mg/kg de cafeína por dia⁵. Sendo comprovado o aumento da absorção e do

tempo de ação do paracetamol se administrado concomitantemente à cafeína, explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrointestinal⁶.

Referência Bibliográfica

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. Mehlisch 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. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et AL. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68(5):457-67.
4. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-18.
5. Granados-Soto V, Casteñeda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamics factors in the potential of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42(2):67-72.
6. Renner B, Clarke G, Grattan T et AL. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 2007; 47(6):715-26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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. Estudos com doses únicas (12.5mg/Kg) de paracetamol, em crianças febris, demonstraram o início da redução da febre entre 15 e 30 minutos.

A cafeína é um derivado da metilxantina o qual, provavelmente, possui suas ações farmacológicas através do antagonismo dos receptores de adenosina. Metilxantinas, como classe, são ativas tanto centralmente quanto periféricamente, mas, a cafeína, especialmente, é conhecida por produzir efeitos marcantes no sistema nervoso central. O antagonismo de receptores de adenosina resulta em broncodilatação, liberação de noradrenalina sendo também responsável pelos efeitos psicomotor estimulante da cafeína. Esses efeitos estimulantes no SNC envolvem a habilidade da cafeína em agir como um adjuvante analgésico.

Em altas concentrações, as metilxantinas, incluindo a cafeína, também inibem a enzima fosfodiesterase, aumentando os níveis intracelular de cAMP.

A associação de cafeína e paracetamol promove ação mais acelerada e eficaz do analgésico.

Propriedades farmacocinéticas

Foi demonstrado que a combinação de cafeína aumenta a absorção de paracetamol. O mecanismo pode ser relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gastrointestinal induzido pela cafeína ou a diminuição da depuração de paracetamol. Uma meta análise da literatura não demonstrou o risco da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em doses controladas, de cafeína e paracetamol combinados, em humanos.

Paracetamol

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, com 59 crianças, idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para concentração plasmática máxima de 12.08 ± 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: 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.

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 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 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 4g 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.

Cafeína

Absorção: a cafeína é completa e rapidamente absorvida, no trato gastrointestinal, após a administração oral, tendo essencialmente 100% de biodisponibilidade em adultos normais em jejum. Geralmente, a concentração plasmática máxima pode ser esperada para ocorrer entre 30 a 60 minutos. O consumo de café, contendo 100 mg de cafeína, produziu uma notável concentração plasmática em 5 minutos com a concentração plasmática máxima de 1.5 a 1.8 mcg/ml, ocorrendo entre 50 e 75 minutos após a administração. A absorção de cafeína não parece ser substancialmente alterada pela dose.

Efeito dos alimentos: a presença de alimento no intestino diminui a absorção de cafeína.

Distribuição: a cafeína se distribui amplamente pelo corpo, e, devido a sua natureza hidrofóbica, atravessa as membranas biológicas. A cafeína atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta. O volume de distribuição é 0.6 L/Kg com 36% ligados a proteínas.

Metabolismo: a cafeína é metabolizada por demetilação no fígado, primeiramente pela CYP1A2, em um processo saturado e dose-dependente. O maior metabólito desse processo é a paraxantina, formado através de 3

demetilações, o qual representa 84% do processo de demetilação da cafeína. Os outros metabolitos formados por esse processo são: teobromina (12%) e teofilina (4%). Paraxantina é, subsequentemente, metabolizada por um processo com múltiplos passos até metilurato, com a xantina oxidase responsável pelo último passo. Pequenas quantidades de cafeína são metabolizadas a ácido 1,3,7-trimetilurato e 6-amino-5-[N-formilmetilamino]-1,3-dimetiluracil.

Eliminação: os metabolitos da cafeína e pequenas quantidades de cafeína são excretados pela urina. A meia vida de eliminação da cafeína varia entre 3 e 7 horas em adultos. Não foi encontrada diferença significativa entre a meia vida de eliminação entre jovens e idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ELCODRIX DC não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

Não use outro medicamento que contenha paracetamol.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este produto deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

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 ELCODRIX DC, 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 duplo-cegos, 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.

Alerta sobre a cafeína: a dose recomendada deste produto contém a mesma quantidade de cafeína que uma xícara de café. Limite o uso de medicamentos, alimentos ou bebidas contendo cafeína enquanto esteja sendo medicado com este produto, porque o excesso de cafeína pode causar nervosismo, irritabilidade, insônia e, ocasionalmente, batimento cardíaco acelerado.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Não existem estudos adequados e controlados para a combinação de cafeína e paracetamol na gravidez ou em lactentes. Esse produto não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactentes a não ser que o benefício do tratamento seja maior do que os possíveis riscos ao desenvolvimento do feto.

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

O consumo de cafeína em doses menores que 200mg/dia em grávidas não representa risco mensurável ao feto. Com o uso moderado de cafeína, não foram relatados associações com malformação congênita, aborto espontâneo, parto prematuro. A associação entre o consumo de cafeína pela gestante com baixo peso ao nascer da criança é indeterminada. A cafeína cruza a placenta, sendo os níveis sanguíneos e no tecido fetal similar aos níveis de cafeína no sangue da gestante. A cafeína é excretada no leite materno.

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.

Alerta diante a habilidade de dirigir e operar máquinas: Não é conhecido se a combinação de paracetamol e cafeína afetam a habilidade de dirigir e operar máquinas.

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Paracetamol

Para a maioria dos pacientes, o uso ocasional de paracetamol, geralmente possui pouco ou nenhum efeito em pacientes sob uso crônico de varfarina. Porém, há controvérsias em relação a possibilidade do paracetamol potencializar o efeito anticoagulante da varfarina ou de outros derivados cumarínicos.

Cafeína

Uma única dose, aguda, de cafeína demonstrou um aumento da excreção renal de lítio o que é provavelmente secundário ao aumento da excreção de sódio visto com o uso de cafeína. Adicionalmente, a descontinuação abrupta do uso crônico de cafeína foi associada ao aumento sérico na concentração de lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade de ELCODRIX DC é de 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.

ELCODRIX DC é um comprimido revestido de coloração branca, de formato alongado (oblongo), com sulco central em um dos lados e com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. Adultos e crianças acima de 12 anos: 2 comprimidos de 6 em 6 horas. Não exceder o total de 8 comprimidos, em doses fracionadas, em um período de 24 horas.

Duração do tratamento: depende do desaparecimento dos sintomas.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Raramente se observaram reações de hipersensibilidade, mas se isto ocorrer deve-se interromper a administração da droga.

Não há estudos controlados com placebo suficientes para a combinação de paracetamol e cafeína.

Muito raramente, foram relatados os seguintes efeitos adversos: aumento das transaminases, reações anafiláticas, hipersensibilidade, insônia, tonturas, palpitações, taquicardia, erupções, erupções pruriginosas e urticária.

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 infreqüentes 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 sequelas:

- 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 sequelas 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: $> 7,5$ g 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 lática;
- 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 overdose de cafeína aguda incluem: dor abdominal, rubor, calafrios, agitação, insônia, irritabilidade, perda de apetite, fraqueza, tremor, rigidez, vômitos, alteração do estado de consciência, hipertensão, seguido por hipotensão, taquicardia, taquipnéia, diurese, febre, delírios, alucinações, hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia, acidose metabólica, convulsões, arritmias rabinomíolise, supraventriculares e ventriculares. Os sintomas da intoxicação crônica de cafeína incluem: irritabilidade, insônia, ansiedade e labilidade emocional.

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

DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: 1.4107.0045

Farm. Resp.: Domingos J. S. Iannotti - CRF/MG-10645

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva

CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG

CNPJ 02.501.297/0001-02

Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

www.pharlab.com.br

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



Elcodrix DC

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	Não se aplica	Notificação inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 27/03/2014 sob expediente nº 0229839/14-2.	VP / VPS	Comprimido revestido de 500mg + 65mg