



**EXCEDRIN**

Novartis Biociências S.A.  
Comprimido revestido  
500 mg de paracetamol e 65 mg de cafeína

EXCEDRIN®

paracetamol + cafeína

- Embalagens com 2 blisters com 10 comprimidos revestidos.

## **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

**Composição:** Cada comprimido revestido de EXCEDRIN contém 500 mg de paracetamol e 65 mg de cafeína.

**Excipientes:** amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, ácido esteárico, ácido benzóico, propilenoglicol, emulsão de simeticona, dióxido de titânio, corante FD&C vermelho nº 40, hipromelose, polissorbato 20, laurato de sorbitana, petrolato líquido, corante D&C vermelho laca nº 27, corante D&C amarelo laca nº 10, corante FD&C azul laca nº 1, cera de carnaúba e água purificada.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **INDICAÇÕES**

EXCEDRIN é indicado para cefaleia e dores musculares leves a moderadas.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O paracetamol é usado no manejo das dores leves a moderadas, seu efeito é similar a aspirina porém com fraca atividade anti-inflamatória. Paracetamol também pode utilizado como terapia adjunta aos opióides no manejo de dores graves.

A cafeína vem sendo usada como potencializador do efeito de drogas analgésicas (tanto de opióides, como não opióides). Embora Winter e colaboradores em 1983, e Sawynok e colaboradores em 1995 não tenham conseguido provar seu efeito, Laska e colaboradores e Rubin e colaboradores em 1984, Schachtel e colaboradores em 1991, Migliardi e colaboradores em 1994, Kraetsch e colaboradores em 1996 e Diener e colaboradores em 2005 demonstraram seu uso como adjuvante no efeito analgésico. Zhang e colaboradores em 2001, em uma revisão na literatura concluiu que existe evidência que a cafeína possa ser usada como um analgésico adjuvante no tratamento sintomático da cefaleia, com a dose mínima de 65mg, e que doses altas da mesma aumentam o risco de nervosismo e tontura.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: analgésico e antipirético, Código ATC: N02BE51

### **Farmacodinâmica**

paracetamol: tem ação analgésica e antipirética mediada principalmente pela inibição da síntese de prostaglandinas pelo sistema nervoso central. Não afeta a função plaquetária e a hemostasia.

cafeína: cafeína amplia o efeito analgésico do paracetamol e diminui o tempo para início da ação analgésica.

#### **1.1 Propriedades farmacocinéticas**

##### **paracetamol**

O paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal com pico plasmático ocorrendo de 10 a 60 minutos após dose oral e cerca de 3 a 4 horas após administração retal. Ele é primeiramente metabolizado no fígado por dois caminhos: glucuronização e sulfanização. É excretado na urina, principalmente como conjugado de glucuronídeo e sulfato. A meia-vida de eliminação varia em aproximadamente 1 a 3 horas. A ligação proteínas plasmáticas é insignificante em concentrações terapêuticas normais, mas aumenta com o aumento das concentrações. paracetamol é distribuído por quase todos os tecidos. Atravessa a placenta e está presente no leite materno.

##### **cafeína**

**Absorção:** completa e rapidamente absorvida após a administração oral com picos de concentração plasmática ocorrendo entre 5 e 120 minutos após, dependendo da dose, do estado de saúde e de outras medicações em pacientes em jejum. Não há evidência de metabolismo pré-sistêmico. Distribuição; é distribuída por quase todos os fluidos corporais. A ligação a proteínas plasmáticas é de 35 %.

**Metabolismo:** A cafeína é metabolizada quase completamente (99%) por meio da oxidação, desmetilação e acetilação hepática, e a eliminação é renal. Os principais metabólitos são 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina (paraxantina). Os metabólitos secundários incluem ácido 1-metilúrico e 5-acetilamino-6 formilamino-3-metiluracil (AMFU).

**Eliminação:** Apenas uma pequena percentagem (1 a 2 %) da dose administrada em humanos é excretada inalterada na urina. Em adultos, ocorre uma variabilidade individual acentuada na taxa de eliminação. A meia-vida de eliminação média do plasma é de 4,9 horas com uma variação de 1,9 - 12,2 horas. (pelo metabolismo hepático em adultos.).

### **Combinação**

Nenhuma saturação de eliminação é produzida com os riscos consequentes da meia-vida aumentada e toxicidade. A absorção de ambas as substâncias ativas é rápida, conforme descrito nas propriedades farmacocinéticas individuais. Não foi observada nenhuma interação.

## **1.2      *Dados de segurança pré-clínica***

### **paracetamol**

Os dados disponíveis pré-clínicos para o paracetamol não indicam nenhum perigo para humanos baseados nas doses terapêuticas convencionais nos estudos de segurança farmacológico, toxicidade de repetição de dose, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade pra reprodução. A superdosagem pode levar a hepatotoxicidade grave.

### **Cafeína**

Os dados disponíveis pré-clínicos não indicam nenhum perigo para humanos baseados na genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade pra reprodução em estudos de segurança. Efeitos teratogênicos foram observados em doses tóxicas altas na gravidez.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

EXCEDRIN não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao paracetamol, cafeína ou a algum dos componentes da fórmula.

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

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

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Este produto deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas ou em pacientes sofrendo de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

O uso prolongado de qualquer tipo de analgésico para cefaleia podem torna-las pior. Estes casos não devem ser tratados com doses elevadas de analgésicos. EXCEDRIN não deve ser utilizado juntamente com outros medicamentos que contenham paracetamol em sua fórmula, devido ao aumento do risco de toxicidade hepática.

Bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante o tratamento com este medicamento, pois o álcool usado em combinação com o paracetamol, pode causar danos hepáticos.

Paracetamol deve ser administrado com cautela em pacientes etilistas.

EXCEDRIN deve ser administrado com cautela em pacientes com hipertireoidismo e arritmia.

O paciente deve limitar o uso de cafeína em outros medicamentos, comida ou bebidas enquanto estiver tomando este produto porque a cafeína pode causar, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, insônia e arritmia.

Este produto não deve ser utilizado para dor por mais de 10 dias em adultos ou para febre e cefaleia por mais de 3 dias, e não mais de 5 dias em crianças. Se os sintomas persistirem ou piorarem, um médico deve ser consultado. EXCEDRIN contém corante FD&C nº 40, que pode causar reações alérgicas.

- **Fertilidade, gravidez e lactação**

- Estudos epidemiológicos em gravidez humana não mostraram efeito nocivo com o uso oral de paracetamol demonstram na dose recomendada. Estudos de reprodução analisando a administração oral não indicou nenhum sinal de malfunção ou fetotoxicidade. Sob condições normais de uso, paracetamol pode ser administrado na gravidez após análise do risco-benefício.

- Mulheres grávidas são advertidas quanto a reduzir o consumo de cafeína ao mínimo. Alguns estudos tem sugerido um potencial aumento do risco de baixo peso fetal ao nascimento com o consumo de cafeína.
- Paracetamol é excretado no leite materno, mas não em quantidade clinicamente significativa. Dados publicados disponíveis não contraindicam paracetamol na lactação.
- Cafeína aparece no leite materno e deve ser associada a irritabilidade e baixo padrão de sono, uma vez que é excretada lentamente pelo bebê.
- Os efeitos de Excedrin na fertilidade não foram especificamente investigado. Estudos pré-clínicos com paracetamol e cafeína não indicaram riscos especiais a fertilidade em doses terapêuticas relevantes. **Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.**
- **Efeitos na habilidade de digirir e operar máquinas**
- O produto não tem ou tem pouca influencia na habilidade de dirigir e operar máquinas.
- 
- **Não use outro medicamento que contenha paracetamol.**
- **Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.**

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas e com substâncias que possam ser causadas por cada componente individual são bem conhecidas; no entanto, não há nenhuma indicação de que elas possam ser alteradas por meio do uso combinado.

### paracetamol

O efeito anticoagulante da varfarina e outros cumarínicos pode ser aumentado com o uso regular e prolongado de paracetamol, aumentando o risco de sangramento. O uso ocasional de paracetamol não tem efeito significante.

Substâncias hepatotóxicas podem aumentar a possibilidade de acumulação de paracetamol e overdose. O risco de hepatotoxicidade do paracetamol pode aumentar com drogas que induzem enzimas microsomais do fígado como os barbitúricos, antiepiléticos (por exemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), e medicamentos para tratamento de tuberculose, como rifampicina e isoniazida.

Metoclopramida aumenta a taxa de absorção do paracetamol e aumenta os níveis máximos plasmáticos. Similarmente, domperidona deve aumentar a absorção do paracetamol.

A meia vida de eliminação cloranfenicol pode ser aumentada pelo paracetamol.

A absorção de paracetamol pode ser reduzida se colestiramina é administrada ao mesmo tempo, mas a redução na absorção é menor se a colestiramina é administrada 1 hora depois.

O uso regular de paracetamol simultaneamente com zidovudina pode causar neutropenia e aumentar o risco de danos hepáticos.

Probenecida interfere no metabolismo de paracetamol. Em pacientes já em uso de probenecida, a dose de paracetamol deve ser reduzida.

A hepatotoxicidade do paracetamol pode ser potencializada pela ingestão crônica e excessiva de álcool.

### Cafeína

A **cafeína** pode aumentar a eliminação de lítio do corpo. No entanto, quando a cafeína for retirada, pode ser necessário reduzir a dose de lítio. Desta forma o uso concomitante não é recomendada.

Etilistas tratados com dissulfiram devem evitar o uso de produtos que contenham cafeína a fim de diminuir o risco de síndrome de abstinência de álcool secundária a excitação cerebral e cardiovascular induzida pela cafeína..

Coadministração com produtos que contenham efedrina (tais como produtos para perda de peso, suplementos para atletas, descongestionantes e broncodilatadores), com cafeína devem ser evitados já que podem ter efeitos sinérgicos entre a cafeína e efedrina no sistema cardiovascular (hipertensão, taquicardia, infarto do miocárdio) e funções neurológicas (acidente vascular encefálico, convulsão).



Combinação de cafeína com simpatomiméticos e fenilpropanolamina pode resultar em um aumento do efeito taquicárdico devido aos efeitos sinérgicos. O uso concomitante deve ser evitado. Além disso, fenilpropanolamina melhora a absorção ou inibe a eliminação de cafeína e assim leva a um considerável aumento da concentração de cafeína no plasma.

Teofilina e cafeína compartilham o mesmo caminho metabólico levando a um aumento do tempo de clearance para teofilina quando utilizado juntamente com a cafeína. Portanto, em terapia broncodilatadora com teofilina, o consumo diário de cafeína deve ser levada em consideração.

O tempo de meia-vida de eliminação pode ser aumentada e o clearance diminuído por alguns antibióticos do tipo quinolona (ciprofloxacino, enoxacino e ácido pipemídico), o antidepressivo fluvoxamina, contraceptivos orais, mexiletina e metoxsalen devido a inibição da via hepática do citocromo P<sub>450</sub>.

Cafeína aumenta os níveis séricos de clozapina devido a provável interação de ambos os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Os níveis séricos de clozapina devem ser monitorados. O uso concomitante, desta forma, não é recomendado.

Cafeína, como um estimulando do sistema nervoso central, tem um efeito antagonista para a ação de sedativos e tranquilizantes.

#### **Interação com teste de diagnóstico**

Cafeína pode inverter os efeitos da dipiridamol e adenosina no fluxo sanguíneo cardíaco, desta forma interferindo nos resultados de testes de imagem do miocárdio. É recomendado que a ingestão de cafeína seja suspensa pelo menos até 24 horas antes do teste.

#### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

EXCEDRIN tem prazo de validade de 24 meses após a 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.**

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Aspecto físico e organoléptico: EXCEDRIN é um comprimido revestido de coloração vermelha e formato alongado.

#### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Adultos e crianças acima de 12 anos de idade: 2 comprimidos de 6 em 6. Não ingerir mais de 8 comprimidos em 24 horas.

Pacientes com insuficiência renal: em caso de insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 10 mL/min) o intervalo de dose deve ser pelo menos 8 em 8 horas.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática ou síndrome de Gilbert, a dose deve ser reduzida ou os intervalos de dose prolongados.

Pacientes idosos: o ajuste de dose não é necessário em pacientes idosos.

**Modo de administração:** beba um copo cheio de água a cada dose.

#### **REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas estão listadas abaixo pelo órgão atingido e frequência.

As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecida (não pode ser definida devido com os dados disponíveis). Para cada grupo de frequência, reações adversas estão presentes em ordem de decréscimo de gravidade.

#### **Desordens no sistema vascular e linfático**

Muito raro: trombocitopenia, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia

#### **Desordens no sistema imune**

Raro: hipersensibilidade, angioedema

Desconhecido: reação anafilática

#### **Desordens psiquiátricos**

Desconhecido: nervosismo, insônia, agitação e ansiedade

#### **Desordens no sistema nervoso**

Desconhecido: tontura, tremor

#### **Desordens no sistema cardiovascular**

Desconhecido: arritmia (taquicardia)

**Desordens gastrointestinais** Desconhecidos: problemas gastrointestinais, vômito e náusea

#### **Desordens hepatobiliares**

Raro: aumento da enzima hepática

Problemas com tecidos cutâneos e subcutâneos

Raro: rash cutâneo, prurido, eritema e urticária

#### **Desordens gerais e no local de administração**

Desconhecido: irritabilidade

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

#### **SUPERDOSE**

Devido a combinação, um grande número de sintomas pode ser observado na overdose.

#### **Paracetamol**

Em caso de superdose, o paracetamol exerce um efeito hepatotóxico ou mesmo pode causar necrose hepática. Overdose de paracetamol, incluindo altas doses alcançadas por um período prolongado, pode causar nefropatia induzida por analgésicos com falência irreversível renal. Pacientes devem ser alertados para não tomar outros medicamentos que contenham paracetamol.

Existe um risco de envenenamento, particularmente em pacientes idosos, em crianças, em pacientes com problemas hepáticos, em casos de etilismo crônico, em pacientes com desnutrição crônica e em pacientes tomando indutores enzimáticos.

Overdose de paracetamol pode resultar em falência hepática, encefalopatia, coma e morte.

Os sintomas de overdose por paracetamol nas primeiras 24 horas são palidez, náusea, vômito e anorexia. Dor abdominal pode ser um dos primeiros indicativos de danos hepáticos, os quais não são usualmente apresentados por 24 a 48 horas e algumas vezes podem demorar até 4 a 6 dias após a ingestão. Danos hepáticos geralmente atingem seu pico em 72 a 96 horas após a ingestão. Anormalidades no metabolismo de glicose e acidose metabólica podem ocorrer. Falência renal aguda com necrose tubular aguda pode se desenvolver mesmo na ausência de dano hepático severo. Arritmias cardíacas e pancreatite foram reportadas.

Tratamento imediato é essencial para o manejo da overdose por paracetamol. Imediata administração de N-acetilcisteína I.V. ou como um antídoto ao paracetamol, possivelmente lavagem gástrica e/ou administração oral de metionina, podem ter efeito benéfico até 48 horas após a overdose. Administração de carvão ativado, e monitoramento cardiovascular e respiratório podem ser úteis. Em casos de convulsão, diazepam pode ser administrado.

#### **Cafeína**

##### **Sintomas**

Overdose de cafeína pode resultar em dor gastrointestinal, vômito, diurese, ansiedade, agitação, nervosismo, insônia, excitação, agitação, tensão muscular, confusão, convulsão. Sintomas cardíacos, incluindo taquicardia e arritmia.

Deve-se notar que os sintomas clinicamente significativos para overdose de cafeína para ocorrem com este produto, a quantidade ingerida seria associada com toxicidade grave relacionada ao paracetamol.

##### **Tratamento**

Pacientes devem receber suporte geral (por exemplo hidratação e manutenção dos sinais vitais). A administração de carvão ativado pode ser benéfica quando administrada até 1 hora da overdose, mas pode ser considerada até 4 horas após a overdose. Os efeitos da overdose no sistema nervoso central podem ser tratados com sedativos intravenosos.

##### **Resumo**

O tratamento de overdose requer avaliação dos níveis de paracetamol no plasma para o tratamento com antídoto, com sinais e sintomas de toxicidade de cafeína sendo tratados sintomaticamente.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0068.1046

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer CRF-SP 18.150

Fabricado por Bristol-Myers Squibb Company – Mount Vernon – EUA

Embalado por Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

**OU**

Fabricado por: Novartis Consumer Health, Inc – Lincoln - EUA

Embalado por: Novartis Biociências S.A. - Taboão da Serra – SP

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90, São Paulo – SP

CNPJ 56.994.502/0001-30 – Indústria Brasileira



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

**VPS04**

**CDS 2013-Sep-26/13-S e 2013-Jun-27/09-S**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/02/2014**



## Histórico de Alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data de expediente	Nº de expediente	Assunto	Data do expediente	Nº de expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0279315/13-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0279315/13-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	Inclusão inicial	VP02	Embalagens com 2 blisters com 10 comprimidos revestidos.
18/09/2013	0791042/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2013	0791042/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2013	Quando não devo usar este medicamento	VP03	Embalagens com 2 blisters com 10 comprimidos revestidos.
10/02/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2014	O que devo saber antes de usar este medicamento?  Como devo usar este	VP04	Embalagens com 2 blisters com 10 comprimidos revestidos.



							<p>medicamento?</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

