

DORILAX

Aché Laboratórios Farmacêuticos
comprimidos
350 mg + 150mg + 50 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DORILAX

paracetamol
carisoprodol
cafeína

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 350 mg + 150 mg + 50 mg: embalagens contendo 1 blister com 12 comprimidos e 25 blisters com 4 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de DORILAX contém:

paracetamol.....	350 mg
carisoprodol.....	150 mg
cafeína.....	50 mg

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e fosfato de cálcio dibásico diidratado.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um analgésico e miorelaxante destinado ao tratamento de todos os estados dolorosos, reumáticos ou traumáticos, tais como: dores musculares, espasmos e distensão muscular, traumatismo de região não especificada do corpo, torcicolos, luxação, entorse e distensão de região não especificada do corpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em uma meta-análise publicada no JAMA em 1984, foram envolvidos mais de 10.000 pacientes, durante mais de 20 anos num total de 30 estudos, com o objetivo de avaliar o valor da cafeína como um analgésico adjuvante. Os estudos incluíram pacientes com dor pós-parto, cólicas uterinas, episiotomia, cirurgias orais e cefaléia. Em 21 dos 26 estudos, a potência relativa estimada de um analgésico com cafeína foi maior do que sem a cafeína. A análise da potência relativa estimada baseada em todos os estudos sugere que, na média, quando um analgésico não estava associado à cafeína, uma dose 40% maior foi necessária para obter o mesmo grau de analgesia obtida com o mesmo analgésico associado à cafeína (potência relativa estimada de 1,41 CI 95%; 1,23-1,63). Baseado nestes resultados e na revisão da literatura, os autores concluíram que a adição de cafeína a um analgésico, tomados em 2 doses, resulta em analgesia mais efetiva. A melhora do humor também foi um ponto positivo, sendo considerado um ponto importante para alguns pacientes. A cafeína associada ao analgésico apresenta-se como uma importante opção terapêutica para tratar os pacientes com dor.

Renner e cols, em 2007, realizaram um estudo duplo-cego, controlado com placebo e cruzado, com o objetivo de investigar a atividade analgésica do paracetamol, comparado com a cafeína isolada e associada ao paracetamol, utilizando um modelo experimental de dor em humanos. Os autores também estudaram as ações da cafeína na melhora da dor, de forma subjetiva e objetiva, além da avaliação da farmacocinética. O modelo de dor experimental utilizado é baseado no potencial evocado cortical e intensidade da dor através de estimulação específica dos nociceptores nasais com dióxido de carbono (CO₂), e também na da intensidade da dor após estimulação dolorosa tônica na mucosa nasal com ar seco com fluxo e temperatura controlados. Foram estudados 24 sujeitos sadios (12 de cada sexo), com idade entre 18 e 45 anos (média de 26 anos). O estudo demonstrou evidências do aumento da analgesia da associação da cafeína com o paracetamol (P+C). No entanto, o modelo experimental escolhido não elucidou o mecanismo envolvido na melhora do potencial analgésico do paracetamol. Os autores concluíram que os efeitos analgésicos do

paracetamol e do paracetamol + cafeína, mas não da cafeína isolada, causaram significativa redução da dor com início da analgesia 30 minutos após a ingestão da medicação. Na combinação (paracetamol + cafeína) o efeito analgésico se manteve por 3 horas. A cafeína acelerou a absorção do paracetamol, indicado pelo aumento da área sob a curva. Um efeito analgésico significativo da combinação (P+C) na dor tônica foi encontrado em relação ao tempo, quando da comparação com o paracetamol isolado e com o placebo, mostrando que a cafeína melhorou e prolongou a eficácia analgésica do paracetamol.

Um estudo comparativo, duplo-cego, controlado com placebo avaliou a eficácia do carisoprodol (350 mg) na condução de distúrbios musculoesqueléticos nas costas. O carisoprodol foi efetivo em 79% dos casos, comparados a 14% dos pacientes que receberam placebo. A incidência de efeitos adversos foi baixa (4/68) sendo facilmente controlados com diminuição da dose.

O carisoprodol foi avaliado no tratamento de dor aguda, espasmos e rigidez associados a condições musculoesqueléticas num estudo controlado com placebo envolvendo 65 pacientes. Em 80% dos pacientes a condição esteve presente por menos de 24 horas. Os pacientes receberam carisoprodol 350 mg, 4 vezes ao dia (com as refeições e ao deitar), por 10 dias ou placebo. A melhora global e o alívio dos sintomas foi melhor evidenciado com o carisoprodol do que com o placebo no 5º e no 10º dia de tratamento, com alívio completo em 23 pacientes do grupo carisoprodol e 11 no grupo placebo.

Em um estudo de 7 dias, multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo, o carisoprodol foi efetivo no alívio agudo da lombalgia mecânica idiopática em regimes de doses de 250 mg e de 350 mg. Pacientes entre 18 e 65 anos, com dor aguda por 3 dias ou menos, foram randomizados para receber carisoprodol 250 mg (n=264), carisoprodol 350 mg (n=273) ou placebo (n=269) no estudo 1 ou carisoprodol 250 mg (n=269) ou placebo (n=278) no estudo 2. A medicação foi administrada 3 vezes ao dia e ao deitar, por 7 dias. Baseado nos 5 pontos de alívio de dor relatados pelos pacientes e na impressão global foi preenchida uma escala onde zero significava o pior resultado e 4 o melhor resultado no primeiro estudo. Em relação ao alívio da dor a média do *score* no terceiro dia após o início da terapia no estudo 1 foi de $1,4 \pm 0,1$ no grupo placebo, comparado com $1,8 \pm 0,1$ em ambos os grupos de carisoprodol (diferença de 0,4; 95% CI; 0,2-0,5 para a dose de 250 mg e 0,4; 95% CI; 0,2-0,6 para a dose de 350 mg). No estudo 2 a média do *score* de alívio da dor no terceiro dia foi de $1,1 \pm 0,1$ no grupo placebo e $1,8 \pm 0,1$ no grupo carisoprodol 250 mg (diferença de 0,7; 95% CI; 0,5-0,9). No estudo 1, os pacientes tratados com carisoprodol (250 mg e 350 mg) reportaram melhor impressão geral na mudança da escala (2,2; 2,2 e 1,9 respectivamente, diferença de 0,2; CI 95%; 0,1-0,4 para 250 mg e 0,3; 95% CI, 0,1-0,4 para 350 mg). No estudo 1 os pacientes tratados com o carisoprodol 250 mg alcançaram o melhor *score* comparados com o placebo (2,2 vs 1,7 respectivamente, diferença de 0,5; 95% CI; 0,4-0,7).

Ralph e cols. em 2008, realizaram um estudo multicêntrico prospectivo com duração de 7 dias, randomizado, duplo-cego, pareado e controlado com placebo com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança do carisoprodol em condições musculoesqueléticas dolorosas, na dose de 250 mg, 3 vezes ao dia e ao deitar em espasmos musculares dolorosos agudos em região lombar. Os pacientes qualificados foram randomizados para receber carisoprodol (n=277) ou placebo (n=285). A eficácia foi inicialmente avaliada através do relato do estado geral dos pacientes e através do relato de alívio da dor por meio de uma escala de dor composta por 5 pontos. A primeira avaliação ocorreu no terceiro dia de estudo. A avaliação secundária da eficácia foi realizada através: (1) questionário de incapacidade de *Roland-Morris (RMDO)*, (2) tempo de melhora dos sintomas, (3) utilização de medicação de resgate e (4) avaliação da motilidade. O carisoprodol foi mais efetivo do que o placebo na impressão global dos pacientes (2,24 vs 1,7; $p < 0,0001$) e relato de alívio da dor nas costas (1,83 vs 1,12; $p < 0,0001$). Os pacientes experimentaram melhora clínica com ou sem sedação. Houve melhora moderada ou marcante no terceiro dia com o carisoprodol e no sexto dia com o placebo ($p < 0,0001$). Nenhum paciente descontinuou o uso da medicação por sonolência e não houve efeito adverso grave ou efeitos clínicos significantes nos valores laboratoriais e nos sinais vitais. Neste estudo, os pacientes com espasmo muscular agudo em região lombar, tiveram melhora significativa e mais rápido alívio da dor, com melhora funcional durante o tratamento com carisoprodol 250 mg por via oral quando comparado com o placebo.

O paracetamol mostrou-se eficaz no tratamento de dor moderada a severa associada a pequenos procedimentos cirúrgicos de acordo com uma meta-análise de 145 estudos. Para determinar o risco/benefício do paracetamol combinado com cafeína foram avaliados vários estudos, comparando paracetamol/cafeína com paracetamol isoladamente com relação ao benefício e aos dados relativos à hepatotoxicidade do paracetamol, quando combinado com cafeína. Oito estudos forneciam dados quantitativos suficientes para a meta-análise. O benefício relativo (de atingir pelo menos 50% de alívio da dor) do paracetamol vs paracetamol/cafeína foi de 1,12 (95% CI; 1,05-1,19) em vários estados de dor aguda (dor de cabeça, dismenorria, dor pós-parto, e dor odontológica). A revisão dos efeitos adversos da combinação de paracetamol e cafeína no fígado não revelou nenhum dado clinicamente significativo de

hepatotoxicidade com o uso de paracetamol. A combinação paracetamol/caféina é eficaz e segura para uso em dor aguda.

Em outro estudo, o objetivo foi determinar o efeito analgésico do paracetamol em comparação com uma associação de caféina e paracetamol ou só caféina na estimulação tônica e fásica da dor. Vinte e quatro pacientes foram tratados por via oral com paracetamol, caféina, e uma combinação de ambos, num cruzamento de 4 braços, duplo-cego, controlado com placebo. Foi demonstrado que a caféina melhora e prolonga a atividade analgésica do paracetamol.

Micromedex Healthcare Series: DRUGDEX CAFFEINE. Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso: junho de 2010.

Laska EM et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA; 251(13): 1711-1718, 1984.

Renner B et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. J Clin Pharmacol; 47(6): 715-26, 2007.

Micromedex Healthcare Series: DRUGDEX CARISOPRODOL. Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso: junho de 2010.

Gordon EJ. Carisoprodol in the treatment of musculoskeletal disorders of the back. Am J Orthop; 5: 106-8, 1963.

Cullen AP. Carisoprodol (Soma) in acute back conditions: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Curr Ther Res Clin Exp; 20: 557-562, 1976.

Ralph L et al. Double-blind, placebo-controlled trial of carisoprodol 250-mg tablets in the treatment of acute lower-back spasm. Curr Med Res Opin; 24(2): 551-8, 2008.

Micromedex Healthcare Series: DRUGDEX ACETAMINOPHEN. Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso: junho de 2010.

Barden J et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain (Cochrane Review). The Cochrane Library; 1: 1-54, 2004.

Palmer H et al. A risk-benefit assessment of paracetamol (acetaminophen) combined with caffeine. Pain Med; 11(6): 951-65, 2010.

Renner B et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. J Clin Pharmacol; 47(6): 715-26, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O paracetamol é um derivado paraminofenol com definida ação analgésica e antipirética. Por atuar preferencialmente nas prostaglandinas do centro termorregulador hipotalâmico no sistema nervoso central, não altera a coagulação, nem quanto ao tempo de sangramento, nem quanto à agregação plaquetária. Tem pouco efeito na mucosa gástrica, mesmo em grandes doses. Especificamente, o paracetamol é um potente inibidor da cicloxigenase no sistema nervoso central. Age como antipirético através de ação sobre o centro termorregulador hipotalâmico.

O carisoprodol é um relaxante muscular esquelético de ação central, quimicamente relacionado ao meprobamato, que reduz indiretamente a tensão da musculatura esquelética em seres humanos. O modo de ação pelo qual o carisoprodol alivia o espasmo muscular agudo de origem local, pode estar relacionado com o fato de deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos, mostrando eficácia no tratamento do desconforto decorrente do espasmo muscular esquelético. A sedação também é uma consequência do uso de relaxantes musculares esqueléticos.

A caféina, uma metilxantina, é um estimulante do sistema nervoso central, estruturalmente relacionado com a teofilina. Atua sobre a musculatura estriada, aumentando o seu tônus, tornando-a menos suscetível à fadiga e melhorando o seu desempenho. A caféina produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência que o carisoprodol provoca. A caféina é um adjuvante analgésico.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo concentrações séricas máximas entre 30 e 60 minutos e meia-vida plasmática de cerca de 2-4 horas e meia-vida de eliminação de 4-5 horas. Na presença de insuficiência hepática, esta meia-vida de eliminação é aumentada. A disfunção renal não altera a sua meia-vida de eliminação.

A biotransformação resulta em metabólitos conjugados glucuronados, sulfonados e cisteínicos, assim como metabólitos hidroxilados e desacetilados, excretados pela via urinária e biliar. Menos de 1% é excretado *in natura*.

O carisoprodol é bem absorvido após administração oral, sendo metabolizado no fígado e excretado na urina com uma meia-vida de eliminação de 8 horas. Tem um rápido início de ação terapêutica de 30 minutos e um pico de ação em 4 horas.

A cafeína é bem absorvida por via oral com níveis de pico plasmático entre 15-45 minutos. Sua meia-vida de eliminação é de 4-5 horas. Seu metabolismo é hepático e a excreção é renal.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de DORILAX é de 15 a 45 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DORILAX é contraindicado nos casos de *miastenia gravis*, discrasias sanguíneas, porfiria aguda intermitente, gastrites, duodenites, úlceras gástricas ou duodenais, hipertensão, cardiopatias, nefropatias e hepatopatias.

DORILAX também é contraindicado para uso por pacientes alérgicos a um ou mais componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos

O uso de DORILAX em pacientes idosos, geralmente mais sensíveis aos medicamentos, deve ser cuidadosamente acompanhado.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Apesar do componente cafeína na fórmula, a atividade músculo-relaxante de DORILAX é bastante pronunciada, podendo ocorrer, em pessoas mais sensíveis, sensação de relaxamento geral e sonolência, que devem ser considerados naqueles pacientes cujo tratamento exija pronto uso dos reflexos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

- Gravidade: maior

Efeito da interação: quando usados concomitantemente podem interagir com DORILAX, aumentando ainda mais o seu poder relaxante e de sedação.

Medicamentos: tranquilizantes (como por exemplo, alprazolam, midazolam, meprobamato).

- Gravidade: moderada

Efeito da interação: a cafeína altera os níveis sanguíneos de neurolépticos.

Medicamentos: neurolépticos (como por exemplo, clozapina).

- Gravidade: menor

Efeito da interação: o paracetamol prolonga a meia-vida do cloranfenicol.

Medicamento: cloranfenicol.

A literatura cita ainda a seguinte interação, apesar de não possuir significância clínica relevante: a atropina e os anticolinérgicos retardam a absorção do paracetamol.

Interação medicamento-substância química

Bebidas alcoólicas quando usadas concomitantemente podem interagir com DORILAX, aumentando ainda mais o seu poder relaxante e de sedação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DORILAX é um comprimido branco, redondo, com brilho, biconvexo, vinco em uma das faces e gravação DORILAX em baixo relevo na outra face.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1 a 2 comprimidos, 2 a 4 vezes ao dia. Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

A dosagem máxima diária é limitada a 8 comprimidos.

A segurança e eficácia de DORILAX somente é garantida na administração por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaléia, tonturas, reação alérgica tipo exantema.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: distúrbios gastrintestinais como dispepsia, dor epigástrica, náuseas e vômitos; irritabilidade e insônia; prurido; danos hepáticos e/ou renais, principalmente em pacientes que consomem em excesso ou moderadamente bebidas alcoólicas e nos casos de ingestão excessiva ou uso crônico do produto.

DORILAX pode exacerbar as disfunções hepáticas ou renais em pacientes hepatopatas ou nefropatas.

Em casos 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

Os efeitos tóxicos da cafeína, primordialmente excitação do sistema nervoso central, taquicardia e extrasístoles, só ocorrem em dosagens extremamente elevadas, assim a possibilidade de toxicidade significativa, devido a este componente de DORILAX é muito improvável.

Os efeitos tóxicos do carisoprodol podem resultar em torpor, coma, choque e depressão respiratória, sendo indicadas as medidas gerais de tratamento sintomático e de suporte. É necessária a monitorização cuidadosa do débito urinário.

O paracetamol em doses maciças pode causar hepatotoxicidade, que pode não se manifestar até 48 a 72 horas após a ingestão.

Na suspeita de superdose, proceder o esvaziamento gástrico por lavagem ou indução do vômito. O antídoto para a superdose de paracetamol é a acetilcisteína que deve ser administrada o mais precocemente possível e dentro do período de até 10 horas da ingestão da dose excessiva para maior eficácia.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0021

Farmacêutico Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2015.

