



TERMOL®
(paracetamol)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido

750 mg

TERMOL®

paracetamol



Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido 750 mg: embalagem contendo 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

paracetamol 750 mg

Excipientes: povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e ácido esteárico.

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 dismenorreia.

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 endovenosa, após pré-medicação por via oral de 1.000 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 lipopolissacáridos. 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 (1.000 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-Bind, Placebo-Controlled Trial. *Cli. 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, substância ativa do TERMOL, é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opióicos 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 gastrintestinal, 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 1.000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1.000 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 $12,08 \pm 3,92 \mu\text{g/mL}$, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35 min) 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.

Metabolismo

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glicuronídeo, 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 glicurônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glicuronídeo, sulfato e glutationa são desprovvidos 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 4 g por dia induz glicuronidação (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

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 glicuronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tios (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecois (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TERMOL 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.

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 TERMOL, 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 (4.000 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 4.000 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.

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.

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

Uso em pacientes com hepatopatias

O paracetamol pode ser empregado em pacientes com doenças hepáticas.

Estudos prospectivos de segurança em adultos com hepatopatias demonstraram que doses terapêuticas múltiplas de paracetamol durante vários dias são bem toleradas. A administração repetida de paracetamol na dose de 4 g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4 g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3 g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15 g a 56 g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas, não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10 mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças sadias. Um outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30 mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças sadias. Os pesquisadores concluíram que a glucuronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepatocelular secundária à hepatite C e/ou abuso de álcool, demonstrou que a biotransformação do paracetamol pelo fígado lesado não é diferente daquela do fígado normal, mas apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tios derivados da glutationa é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4 g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glicuronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias

Não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetil-p-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutationa ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos,

bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

Uso em idosos

Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de TERMOL 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: comprimido oblongo, branco, biconvexo, liso.

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

Adultos e crianças acima de 12 anos

1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4.000 mg (5 comprimidos de TERMOL 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1.000 mg/dose (1 comprimido de TERMOL 750 mg), em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas.

Duração do tratamento

Depende da remissão dos sintomas.

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 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 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 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.

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

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

Registro MS – 1.0497.1137

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1 Conjunto 11 Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





TERMOL®
(paracetamol)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução oral

200 mg/mL

TERMOL®

paracetamol



Solução oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oral 200 mg/mL: embalagem contendo frasco de 15 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (14 a 16 gotas) contém:

paracetamol.....200 mg (13,3 mg/gota)

Veículo: ácido cítrico, corante amarelo crepúsculo, macrogol, povidona, sacarina sódica, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, metabissulfito de sódio, aroma de tutti-frutti, hidróxido de sódio e água purificada.

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 dismenorreia.

Em bebês e crianças é indicado 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 cabeça, dor de dente, dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1.000 mg) e 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 dos fármacos. 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 ($p < 0,02$).¹

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, foi avaliada a atividade antipirética do paracetamol e um comparativo. 116 crianças de ambos os sexos, com idade de $4,1 \pm 2,6$ anos, com febre relacionada a uma doença infecciosa e com temperatura média de $39^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, foram tratadas com dose única de $9,8 \pm 1,9$ mg/kg de paracetamol ou do comparativo. A temperatura retal foi monitorada durante 6 horas. As análises estatísticas dos resultados confirmaram que ambas as drogas foram equivalentes nos seguintes critérios: (1) tempo decorrido entre a administração e a menor temperatura obtida: $3,65 \pm 1,47$ horas para o paracetamol e $3,61 \pm 1,34$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: $-0,48; +0,56$); (2) grau de diminuição da temperatura: $1,50^{\circ}\text{C} \pm 0,61^{\circ}\text{C}$ para o paracetamol e $1,65^{\circ}\text{C} \pm 0,80^{\circ}\text{C}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: $-0,41; +0,11$); (3) taxa da diminuição da temperatura: $0,51^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C}/\text{h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^{\circ}\text{C}/\text{h}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: $-0,45; +0,55$); (4) permanência da temperatura abaixo de $38,5^{\circ}\text{C}$: $3,84 \pm 1,22$ horas para o paracetamol e $3,79 \pm 1,33$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: $-0,14; +0,12$).²

Referências Bibliográficas:

1 – 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.

2 – Vauzelle-Kervroedan F., *et al.* Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatr. 1997; 131 (5): 683 - 687.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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. Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas. O paracetamol é um analgésico de ação central, não pertencente aos grupos dos opióicos e salicilatos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol de liberação imediata é rápido e quase completamente absorvido no trato gastrintestinal, 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 1.000 mg.

As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1.000 mg a cada 6 horas, variam de 7,9 a 27,0 mcg/mL.

Efeito dos alimentos

Embora as concentrações de pico 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 sadios, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4 g 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

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%), tiois (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecois (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 hipersensitividade.

NÃO administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.

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 TERMOL embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de alcoolistas crônicos graves e as doses de paracetamol mais 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 (4.000 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 4.000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

Gravidez e lactação

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

TERMOL pertence à Categoría B de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, uma vez que os estudos em animais demonstraram ou não risco fetal, porém não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação. Os resultados de estudos epidemiológicos são compatíveis com os dados de segurança de pós-comercialização da empresa e indicam que o paracetamol, quando administrado conforme recomendações de prescrição, não afeta adversamente a gestante ou o feto. A análise de amostras de urina de recém-nascidos demonstrou a passagem do paracetamol não conjugado através da placenta. 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.

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

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

Uso em paciente com hepatopatias

O paracetamol pode ser empregado em pacientes com doenças hepáticas. Estudos prospectivos de segurança em adultos com hepatopatias demonstraram que doses terapêuticas múltiplas de paracetamol durante vários dias são bem toleradas. A administração repetida de paracetamol na dose de 4 g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4 g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3 g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15 g a 56 g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas, não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10 mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças sadias. Outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30 mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças sadias. Os pesquisadores concluíram que a glucoronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepatocelular secundária à hepatite C e/ou abuso de álcool, demonstrou que a biotransformação do paracetamol pelo fígado lesado não é diferente daquela do fígado normal, mas apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tiois derivados

da glutationa é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4 g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias

Não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetil-p-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutationa ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

Uso em idosos

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interferência do paracetamol na metabolização de outros medicamentos e a influência destes medicamentos na ação e na toxicidade do paracetamol, em geral, não é relevante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: solução límpida, viscosa, de cor laranja.

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. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

1. Retirar a tampa do frasco.
2. Inclinar o frasco a 90° (posição vertical), conforme a ilustração abaixo.
3. Gotejar a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso.

NÃO administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.



Criança abaixo de 12 anos

1 gota/kg até a dosagem máxima de 35 gotas por dose. Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, você deve consultar seu médico antes de usar.

A dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4 a 6 horas entre cada administração. Não exceda 5 administrações (aproximadamente 50-75 mg/kg), em um período de 24 horas. Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, consultar o médico antes do uso.

Adultos e crianças acima de 12 anos

35 a 55 gotas, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária máxima de paracetamol é de 4.000 mg (275 gotas) administrados em doses fracionadas, não excedendo a dose de 1.000 mg/dose (55 gotas) com intervalos de 4 a 6 horas, no período de 24 horas.

Duração do tratamento

Depende da remissão dos sintomas.

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, são:

Reações muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária, coceira e vermelhidão no corpo, reações alérgicas a este medicamento e aumento das transaminases.

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

O paracetamol em superdose maciça pode causar hepatotoxicidade em alguns pacientes; portanto, o pronto atendimento médico é crítico mesmo se não houver sintomas ou sinais aparentes.

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 da dose maciça.

Em adultos e adolescentes, qualquer indivíduo que apresente relato de quantidade desconhecida de paracetamol ingerido ou que apresente histórico não confiável ou questionável sobre o tempo de ingestão, deve ser submetido a determinação plasmática de paracetamol e deve ser tratado com acetilcisteína. Para informação completa para prescrição, consultar a bula da acetilcisteína. São recomendados os procedimentos adicionais descritos a seguir.

Iniciar imediatamente a descontaminação do estômago. Tão logo possível, mas não antes que 4 horas após a ingestão, deve-se providenciar a determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol.

Se qualquer um dos níveis plasmáticos estiver acima da linha de tratamento mais baixa do nomograma de superdose do paracetamol, o tratamento com acetilcisteína deve ser continuado até completar o curso de tratamento. Os testes de função hepática devem ser realizados inicialmente e repetidos a cada 24 horas.

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. Em crianças, a quantidade máxima potencial ingerida pode ser estimada facilmente. 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. A administração de carvão ativado deve ser considerada. Se o nível sérico do paracetamol não puder ser obtido dentro de 8 horas após a ingestão, a introdução do tratamento com acetilcisteína não é necessária até que se obtenha o resultado. Entretanto, se a estimativa do tempo após a ingestão se aproximar de 8 horas, o tratamento com acetilcisteína deve ser iniciado imediatamente. Se não puder ser obtida a determinação plasmática e a ingestão de paracetamol estimada exceder 150 mg/kg, a administração da acetilcisteína deve ser iniciada e mantida até completar o curso de tratamento. 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: hipoglicemias, 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.

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

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

Registro MS – 1.0497.1137

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, conjunto 11, lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK.
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03

Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
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 de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
13/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução oral 200 mg/mL
11/9/2014	0755331/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/9/2014	0755331/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/9/2014	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimido 750 mg
17/03/2014	0190492/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	0190492/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 750 mg
11/09/2013	0766945/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2013	0766945/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução oral 200 mg/mL