

PARALON
(clorzoxazona+paracetamol)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

200 mg + 300 mg

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Paralon®

Relaxante Muscular e Analgésico

clorzoxazona 200 mg e paracetamol 300 mg

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg de clorzoxazona e 300 mg de paracetamol em embalagens com 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 200 mg de clorzoxazona e 300 mg de paracetamol.

Excipientes: amido, corante vermelho Ponceau 4R, estearato de magnésio e fosfato de cálcio dibásico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Paralon® é indicado para torcicolo, contratura muscular, dor muscular, lumbago, entorses.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de Parafon Forte® (clorzoxazona 250mg/paracetamol 300mg) e Norgesic Forte® (citrato de orfenadrina 50mg/aspirina 450mg/fenacetina 320mg/cafeína 60mg) foram comparadas através do tratamento de 48 pacientes adultos com alterações músculo esqueléticas agudas de origem local¹. Dois terços da população estudada eram do sexo masculino e a média de idade dos pacientes era de 38 anos. Durante os cinco dias de estudo os fármacos foram administrados segundo a posologia recomendada em bula: para Parafon Forte®, 2 comprimidos quatro vezes ao dia e para Norgesic Forte®, 1 comprimido 4 vezes ao dia. Os parâmetros utilizados para avaliar a eficácia dos fármacos, foram: avaliação do tônus muscular através da apalpação, avaliação do espasmo muscular através da apalpação, limitação dos movimentos, interferência em atividades diárias normais e intensidade da dor local. A gravidade inicial para o grupo Parafon Forte® foi significativamente maior que no grupo Norgesic Forte® para os parâmetros limitação dos movimentos e interferência em atividades diárias normais.

Pacientes de ambos os grupos demonstraram melhora estatisticamente significativa na sintomatologia; não houve diferença estatística em relação à eficácia entre os dois grupos. Globalmente, 75% dos pacientes do grupo Parafon Forte® e 58% do grupo Norgesic Forte® demonstraram resposta a terapia de expressiva a moderada.

Baseada em resultados da avaliação dos pacientes, a aceitação por parte destes favoreceu o Parafon Forte® em relação ao Norgesic Forte®, 67% vs 33%.

Significativamente menos pacientes descontinuaram a terapia no grupo Parafon Forte® (1) que no grupo Norgesic Forte® (6) ou necessitaram de redução de dosagem devido a eventos adversos. A maioria dos eventos adversos relatados pelos pacientes tratados com Norgesic Forte® foi relacionada à atividade anticolinérgica deste fármaco. Parafon Forte® e Norgesic Forte® apresentaram eficácia comparável no alívio da dor relacionada ao espasmo muscular, porém, o Parafon Forte® causou significativamente menos eventos adversos limitantes.

A eficácia e segurança de Parafon Forte® (clorzoxazona 250mg/paracetamol 300mg) e Soma Compound® (carisoprodol 200mg/fenacetina 160mg/cafeína 32mg) foram comparadas em um outro estudo controlado, durante um período médio de 5 dias, em 50 pacientes apresentando diferentes alterações músculo esqueléticas. Neste estudo, os pacientes receberam 2 comprimidos de Parafon Forte® ou Soma Compound® 4 vezes ao dia, administrados por via oral².

Parafon Forte® foi significativamente superior ao Soma Compound® na diminuição da intensidade da dor, espasmo muscular, alívio da sensibilidade na região do espasmo muscular, limitação dos movimentos e na sintomatologia total. As impressões gerais (avaliação global) ou resposta geral a terapia realizadas em cada avaliação foram consistentes com respostas registradas através de mensurações objetivas. Estas avaliações globais favoráveis ao Parafon Forte® também foram estatisticamente significativas.

Os pacientes tratados com Soma Compound® apresentaram duas vezes mais eventos adversos, principalmente sonolência, em relação aos pacientes tratados com Parafon Forte®.

A eficácia e a incidência de eventos adversos associadas ao Parafon® Forte (clorzoxazona 250mg/ paracetamol 300mg) e ao Robaxisal® (metocarbamol 400mg/aspirina 325mg) foram comparados em um estudo duplo-cego, com duração de 8 dias, realizado com 49 pacientes apresentando espasmo músculo esquelético de etiologia variada. Foram administrados 2 comprimidos, 4 vezes ao dia³.

Ambos os fármacos avaliados neste estudo foram efetivos em reduzir a intensidade dos sintomas (dor, espasmo muscular, sensibilidade na região do espasmo muscular, limitação dos movimentos e interferência com atividades rotineiras). Entretanto, Parafon Forte® foi significativamente superior ao Robaxisal® na redução da intensidade da dor, do espasmo muscular e na limitação dos movimentos. Estes achados foram suportados pelas avaliações globais dos tratamentos.

Os eventos adversos (principalmente sonolência, tontura e náusea) foram mínimos em ambos os grupos de tratamento, mas foram um pouco mais comuns nos pacientes tratados com Robaxisal® que nos pacientes tratados com Parafon Forte®.

Referências

1. Cranston JP. Double-Blind Comparison of Parafon Forte® Tablets vc Norgesic Forte® for the Relief of Pain and Spasm of Musculoskeletal Disorders. Curr Ther Res. 1977; 21(6):809-814.
2. Miller AR. A Comparative Study of Parafon Forte® Tablets and Soma Compound® in the Treatment of Painful Skeletal Muscle Conditions. Curr Ther Res. 1976; 19(4):444-450.

3. Gready DM. Parafon Forte® versus Robaxisal® in Skeletal Muscle Disorders: A Double-Blind Study. Curr Ther Res. 1976; 20(5):666-673.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Os comprimidos de **Paralon**® combinam o efeito relaxante muscular da clorzoxazona com o efeito analgésico do paracetamol.

A clorzoxazona é um agente de ação central para condições dolorosas da musculatura esquelética. Seu modo de ação não está claramente estabelecido, mas pode estar relacionado as suas propriedades sedativas. A clorzoxazona não relaxa diretamente a musculatura esquelética contraída nos homens. Dados disponíveis de experimentos com animais, assim como dados limitados em humanos, indicam que a clorzoxazona age primariamente no cordão espinhal e nas áreas subcorticais do cérebro, inibindo o arco reflexo multissináptico envolvido na produção e manutenção do espasmo muscular esquelético de etiologia variada. O resultado clínico é uma redução nos espasmos da musculatura esquelética, aliviando a dor e aumentando a mobilidade dos músculos envolvidos. O paracetamol promove uma ação analgésica suplementar ao relaxamento muscular.

Propriedades Farmacocinéticas

- A clorzoxazona

Em voluntários normais, normalmente, os níveis plasmáticos da clorzoxazona são detectados dentro de 30 minutos e os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 2 horas após administração oral de clorzoxazona. Seguindo doses orais múltiplas de 500 mg de clorzoxazona, são alcançados picos médios de concentrações plasmáticas de aproximadamente 15 a 17 mcg/mL. Geralmente, o início da ação ocorre em 4 horas após administração do fármaco.

O volume aparente médio de distribuição da clorzoxazona é de 0,31 L/kg.

A meia-vida de eliminação da clorzoxazona é de aproximadamente 1 a 2 horas. Menos de 6% da dose de clorzoxazona é excretada inalterada na urina dentro de 24 horas. A clorzoxazona é metabolizada no fígado para 6-hidroxiclorzoxazona, que é aparentemente inativa. Seu metabólito é eliminado por via renal, primariamente como um conjugado glicuronídeo. O metabólito aminofenol, o qual pode colorir a urina, também tem sido detectado.

Em pacientes com função renal levemente diminuída depuração de creatinina medido de 40 - 75 mL/min), a eliminação aparente e a biodisponibilidade da clorzoxazona não são significativamente diferentes das encontradas em adultos saudáveis.

Dados clínicos limitados indicam que pacientes com comprometimento hepático, geralmente com albumina sérica $\leq 3,5$ g/dL, metabolizam clorzoxazona a uma velocidade reduzida, resultando em maior acúmulo do fármaco do que em adultos saudáveis.

- O paracetamol

O paracetamol é rapidamente absorvido após administração oral, com níveis de picos plasmáticos ocorrendo entre 1 a 2 horas. O paracetamol é distribuído através da maioria dos tecidos corpóreos. É metabolizado

primeiramente no fígado. A meia-vida de eliminação plasmática varia de 1 a 4 horas. Após 8 horas, somente uma quantidade insignificante permanece no sangue. Apenas 4% é excretada inalterada; 85% da dose ingerida é recuperada na urina na forma de um conjugado glicuronídeo. Uma pequena quantidade inalterada do fármaco é excretada na urina, mas a maioria dos metabólitos aparecem na urina dentro de 24 horas.

CONTRAINDICAÇÕES

Paralon® é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade aos componentes ativos ou aos excipientes da formulação;
- Disfunção hepática;
- Porfiria aguda.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hepatotoxicidade

Toxicidade hepatocelular séria, incluindo casos fatais, tem sido relatada raramente em pacientes recebendo clorzoxazona. O mecanismo é desconhecido, mas parece ser idiossincrático e imprevisível. Os fatores que predisõem os pacientes a estes eventos raros são desconhecidos. Os pacientes devem ser orientados a relatar os primeiros sinais e sintomas de hepatotoxicidade como febre, erupção cutânea, anorexia, náusea, vômito, fadiga, dor em quadrante superior direito, urina escura ou icterícia. A clorzoxazona deve ser descontinuada imediatamente e o médico deve ser consultado caso ocorra qualquer um destes sinais ou sintomas. O uso de clorzoxazona também deve ser descontinuado se um paciente apresentar níveis anormais de enzimas hepáticas (por exemplo, TGO, TGP, fosfatase alcalina) ou bilirrubina.

Usuários crônicos de bebidas alcólicas podem ter um risco maior de toxicidade hepática pelo uso excessivo de paracetamol; contudo, relatos destes eventos são raros. Os relatos quase invariavelmente envolvem casos graves de uso crônico de bebidas alcoólicas e as doses de paracetamol, na maioria das vezes, excedem as doses recomendadas e frequentemente envolvem superdose maciça. Os profissionais da saúde devem alertar os pacientes que frequentemente consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas para não exceder as doses de paracetamol.

Paralon® deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção renal grave.

Reações cutâneas graves, tais como pustulose exantematosa aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente em pacientes recebendo paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas graves. O uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Paralon® deve ser usado com cautela em pacientes hipersensíveis ou com história de reações alérgicas. Caso ocorram reações de sensibilidade, tais como urticária, eritema ou prurido, o tratamento deve ser suspenso.

Caso sejam observados sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática, deve ser descontinuado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Paralon® pode causar tontura e sonolência; portanto, os pacientes devem ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Paralon® não é recomendado durante a gravidez ou lactação, uma vez que sua segurança em mulheres grávidas ou amamentando não foi ainda estabelecida.

Não se sabe se a clorzoxazona é excretada no leite. Embora o paracetamol passe para o leite materno, provavelmente não atinge doses terapêuticas suficientes para ocasionar eventos adversos no lactente.

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela na administração concomitante de **Paralon®** com bebidas alcoólicas ou outros medicamentos depressores do sistema nervoso central uma vez que o efeito depressor do sistema nervoso central pode ser potencializado.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Paralon®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir 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.

Aspecto físico

Os comprimidos de **Paralon®** são de cor rósea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose inicial: 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia. Com o alívio dos sintomas, a dose poderá ser reduzida para 1 comprimido, 3 a 4 vezes ao dia. Nos casos refratários pode-se aumentar a dose para 3 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia.

Não exceder o total de 4 g de paracetamol (13 comprimidos de **Paralon®**) em 24 horas.

Qualquer modificação na dose fica a critério médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Os eventos adversos a seguir foram relatados em estudos clínicos controlados multi-doses com clorzoxazona 500 mg. No total, 26% dos 894 pacientes que receberam clorzoxazona e 11% dos 151 pacientes que receberam placebo apresentaram pelo menos um evento adverso. Em comparação ao grupo placebo, uma porcentagem significativamente maior dos pacientes no grupo tratado com clorzoxazona relatou tontura e sonolência.

Os eventos adversos a seguir ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes recebendo clorzoxazona ou em $< 1\%$ dos pacientes, mas resultaram na retirada do paciente do estudo e foram considerados possíveis, prováveis ou relacionados à clorzoxazona:

- Organismo como um todo: astenia, dor corpórea, edema;
- Sistema Nervoso Central: ansiedade, tontura, sonolência, cefaleia, nervosismo, parestesia, vertigo;
- Gastrointestinal: dor abdominal, anorexia, diarreia, dispepsia, flatulência, melena, náusea;
- Pele: prurido, erupção cutânea, descoloração cutânea;
- Urogenital: poliúria;

Uma relação causal não foi estabelecida para os seguintes eventos adversos os quais ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes recebendo clorzoxazona:

- Organismo como um todo: calafrios;
- Cardiovascular: taquicardia, vasodilatação;
- Sistema Nervoso Central: pensamento anormal, confusão, depressão, labilidade emocional, hipotonia, insônia;
- Gastrointestinal: constipação, boca seca, sede, vômito;
- Respiratório: tosse aumentada, dispneia, sintomas da gripe, rinite;
- Pele: sudorese;
- Urogenital: aumento da frequência urinária, menorragia.

Experiência pós-comercialização

A utilização clínica de **Paralon[®]** e de outros medicamentos contendo clorzoxazona, por uma população estimada em cerca de quarenta e cinco milhões de pacientes, torna evidente que a clorzoxazona é bem tolerada. Os eventos adversos a seguir têm sido relatados durante a comercialização do fármaco:

- Organismo como um todo: mal-estar;
- Sistema Nervoso Central: hipotonia, tontura, hiperestimulação;
- Sistema Gastrointestinal: sangramento gastrointestinal, hepatotoxicidade, vômito;
- Pele / Hipersensibilidade: erupção cutânea (prurido / urticária);
- Urogenital: urina de cor laranja ou roxo devido à presença de um metabólito fenólico da clorzoxazona.

Adicionalmente, deve-se considerar os eventos adversos relatados com paracetamol como potenciais com este medicamento.

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.

SUPERDOSE

Sintomas

- A clorzoxazona

Inicialmente, podem ocorrer distúrbios gastrointestinais tais como náusea, vômito ou diarreia acompanhados de sonolência, tontura, delírio ou cefaleia. Em sequência, pode aparecer mal-estar seguido de perda acentuada do tônus muscular, tornando impossível a realização de movimentos voluntários. Os reflexos de tendão podem estar diminuídos ou ausentes. O sensorio permanece intacto e não há perda de sensibilidade periférica. Pode ocorrer depressão respiratória, com o aparecimento de respiração rápida e irregular e retração intercostal e subesternal. Há queda da pressão sanguínea, porém não foi descrito choque.

- O paracetamol

Em casos de superdose aguda dependente da dose com paracetamol, o efeito mais sério é a possibilidade de ocorrência de necrose hepática fatal. Necrose renal tubular, hipoglicemia, coma e trombocitopenia também podem ocorrer.

Em adultos, foram registrados raros casos de hepatite tóxica com doses abaixo de 10 g, em única tomada; também foram raros os casos fatais descritos, com doses maciças de até 15 g, em única tomada. É importante ressaltar que, por razões ainda não esclarecidas, as crianças são mais resistentes aos efeitos hepatotóxicos de doses excessivas de paracetamol do que os adultos. Apesar disto, deve-se proceder as medidas mencionadas a seguir tanto nos adultos como nas crianças, caso exista suspeita de ocorrência de superdose com paracetamol.

Os sinais e sintomas que se manifestam após a ingestão de uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol incluem: irritabilidade gastrointestinal, náusea, vômito, anorexia, diaforese e mal-estar geral. As evidências clínicas e laboratoriais de hepatite tóxica geralmente só se manifestam 48 a 72 horas após a ingestão.

Tratamento da superdose

Se a ingestão for recente, o estômago pode ser esvaziado imediatamente através de lavagem gástrica ou indução de vômito, seguido de administração de carvão ativado.

O antídoto N-acetilcisteína deve ser administrado assim que possível, preferencialmente em até 16 horas após a ingestão da superdose, mas em qualquer caso, em até 24 horas. Se for administrado carvão ativado, deve-se promover lavagem gástrica até a remoção do carvão antes da administração de N-acetilcisteína.

Tratamento de suporte deve ser usado como apropriado. Caso ocorra depressão respiratória, devem ser empregados oxigênio e respiração artificial e deve-se promover uma via aérea direta pelo uso de um expansor de volume plasmático e/ou de um agente vasopressor.

A concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão. A estimativa da quantidade de medicamento ingerida fornecida pelo paciente é de confiança notória. Os estudos da função hepática devem ser obtidos inicialmente e repetidos em intervalos de 24 horas.

Após a recuperação, não há anormalidades hepáticas residuais, estruturais ou funcionais.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3329

Farm. Resp: Marcos R. Pereira CRF-SP n° 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rod. Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ - 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

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



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	“ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” “DIZERES LEGAIS”	VPS	12 comprimidos