



Resfenol[®] Thermus

Kley Hertz S/A Indústria e Comércio

Pó para preparação extemporânea 500mg/5g

Suspensão oral 100 mg/mL

Solução oral 200mg/mL

RESFENOL® THERMUS

paracetamol

APRESENTAÇÕES

- Pó para preparação extemporânea contendo paracetamol 500mg em sachê de 5g.
- Suspensão oral concentrada contendo 100mg/mL de paracetamol em frasco plástico com 15mL sabor frutas. Acompanha uma seringa dosadora.
- Solução oral contendo 200mg/mL de paracetamol em frasco plástico com 20mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Pó para preparação extemporânea

Resfenol® Thermus Sachê: cada sachê (5g do pó para preparação extemporânea) contém:

paracetamol 500mg
excipientes 5g

Excipientes: ácido cítrico, sacarose, aroma natural de limão, aroma idêntico ao natural de mel, fosfato de cálcio tribásico, ácido ascórbico, sacarina sódica e aspartamo.

Suspensão Oral

Resfenol® Thermus Bebê: cada mL da suspensão oral concentrada contém:

paracetamol 100 mg
excipientes 1 mL

Excipientes: glicerol, macrogol, sorbitol, celulose microcristalina + carmelose sódica, goma xantana, povidona, propilparabeno, metilparabeno, polissorbato 20, dimeticona, corante vermelho FD&C 40, aroma artificial salada de frutas, sucralose, sacarina sódica, ciclamato de sódio, água deionizada.

Solução Oral

Resfenol® Thermus Gotas: cada mL (14 a 16 gotas) da solução oral contém:

paracetamol 200mg
excipientes 1 mL

Excipientes: ácido cítrico, água deionizada, arginina, aroma artificial de cereja, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, eritrosina dissódica, macrogol, metabissulfato de sódio, sacarina sódica di-hidratada e sucralose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Adultos: estes medicamentos são indicados para a redução da febre e o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e dismenorria.
- Bebês e crianças: estes medicamentos são indicados 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 e dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resfenol® Thermus Sachê

Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo de 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4mg/Kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000mg 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 paracetamol ($p=0,01$ versus placebo), e $38,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com o fármaco comparativo ($p=0,0001$ versus paracetamol; $p=0,570$ versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior.¹

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000mg) 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. 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-blind, placebo-controlled trial. Clin. 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.

Resfenol® Thermus Bebê

Um estudo de dose única, duplo-cego, controlado com placebo ($n = 39$), avaliou a eficácia de paracetamol 15 mg/kg ($n = 38$) e um comparativo ($n = 39$), em crianças de 2 a 12 anos de idade sentindo dor de garganta aguda. Após 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas (2 horas no consultório do pediatra, seguidas por 4 horas em casa) a intensidade da dor foi medida por um "pain thermometer" e o alívio com uma escala de dor de faces. As crianças, pais e pediatras avaliaram ambos os fármacos como significativamente efetivos comparados com placebo ($p < 0,05$) e também houve uma redução significativa da temperatura.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: $0,51^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C/h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^{\circ}\text{C/h}$ 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. Schachtel B.P., Thoden W.R. A Placebo-Controlled Model for Assaying Systemic Analgesics in Children. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 53 (5): 593-601.
2. Vauzelle-Kervroeden F., et al. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatr. 1997; 131 (5): 683-7.

Resfenol® Thermus Gotas

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000mg) 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. 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: $0,51^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C/h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^{\circ}\text{C/h}$ 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-Kervroeden F., et al. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatr. 1997; 131 (5): 683-7.

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 opiáceos e salicilatos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol, administrado oralmente, é rápido e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 7,7 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000mg a cada 6 horas, variam de 7,9 a 27,0 mcg/mL. Através de informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos, com 59 crianças, idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para concentração plasmática máxima de $12,08 \pm 3,92$ ug/ml, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) através de uma dose de 12,5 mg/kg.

Efeito dos alimentos: A absorção é mais rápida em condições de 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 L/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutatona para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida *in vivo* parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados microssomais *in vitro*. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível *in vivo*. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutatona são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos saudáveis, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos saudáveis e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

Eliminação: em adultos a meia vida de eliminação do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Resfenol® Thermus não deve ser administrado à pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol (acetaminofeno) ou a qualquer outro componente de sua fórmula.

Resfenol® Thermus Sachê: não deve ser utilizado em pacientes com doença no fígado ou rins e é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.

Resfenol® Thermus Sachê: interrompa o uso e consulte seu médico caso apareça vermelhidão ou inchaço, a dor piore ou persista por mais de 10 dias, a febre piore ou persista por mais de 3 dias. O paracetamol pode causar hepatotoxicidade grave em alcoólatras crônicos, mesmo quando utilizado em dose terapêutica. Esta hepatotoxicidade pode ser causada pela indução do sistema microssomal hepático, resultando em aumento de metabólitos tóxicos, ou por quantidades reduzidas de glutatona, responsável pela conjugação dos metabólitos tóxicos.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Resfenol Thermus Bebê: 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.

Não contém açúcar.

Resfenol® Thermus Bebê é uma preparação adequada apenas para uso pediátrico.

Resfenol Thermus Gotas: não administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.

Não contém açúcar.

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 paracetamol, 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 (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos. Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

Gravidez e Lactação: Categoria B (Classe 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)

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

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

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. 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. 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 Academia Americana de pediatria classifica o paracetamol como compatível com o aleitamento.

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 4g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3g 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 15g a 56g 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 (10mg/Kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças saudáveis. Outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30mg/Kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol com crianças saudáveis. 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 tóxicos derivados da glutatona é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4g 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 glutatona 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 paracetamol solução gotas por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Não se recomenda a ingestão de paracetamol com altas doses de barbitúricos, carbamazepina, hidantoína, rifampicina, sulfimpirazona. Pode ocorrer aumento do risco de sangramento no uso prolongado de paracetamol concomitantemente com medicamentos anticoagulantes como a varfarina.

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.

Advertências relativas ao uso com varfarina: Informe ao seu médico se você estiver utilizando algum medicamento para afinar o sangue como a varfarina, o risco de hemorragia pode ser aumentado com o uso prolongado de paracetamol.

Informe seu médico se você estiver utilizando algum outro medicamento (ex. anticonvulsivantes) que afete a função hepática e possa aumentar o risco de toxicidade do fígado pelo paracetamol.

Interações medicamento-exame laboratorial

O paracetamol pode intervir nos sistemas de medida da glicemia em fitas reagentes, diminuindo em até 20% os valores médios de glicose. Os resultados do teste da função pancreática utilizando a bentiromida ficam invalidados, a menos que o uso de paracetamol seja interrompido 3 dias antes da realização do exame. Na determinação de ácido úrico sérico, o paracetamol pode produzir valores falsamente aumentados quando for utilizado o método do tungstato. O paracetamol pode produzir falsos resultados positivos na determinação qualitativa do ácido-5-hidróxi-indolacético quando for utilizado o reagente nitrozonafol.

Interações medicamento-alimento

Se você consome 3 ou mais doses de bebida alcoólica diariamente, consulte um médico para saber se pode usar este produto. O paracetamol é hepatotóxico em etilistas crônicos, podendo ter sua hepatotoxicidade aumentada nos casos de ingestão concomitantemente ao álcool.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao seu médico se você tiver redução da função hepática conhecida, incluindo doença hepática alcoólica ou se você tiver doença grave dos rins.

Não existem recomendações especiais ou precauções sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Mantenha longe do alcance das crianças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Resfenol® Thermus deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade. Válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Resfenol® Thermus Sachê é um pó granular branco à levemente amarelado e aroma de limão.

Resfenol® Thermus Bebê é uma suspensão de cor vermelha com sabor e aroma artificial de salada de frutas.

Resfenol® Thermus Gotas é uma solução límpida de cor rosa e aroma de cereja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Resfenol® Thermus Sachê

Dissolver o conteúdo de um envelope em água quente ou chá quente. Não é necessário adicionar açúcar. Tomar enquanto estiver quente. Cada envelope constitui uma dose.

De 12 a 18 anos: um envelope a cada 6 horas, conforme os sintomas persistirem. Não exceder 4 envelopes ao dia.

De 18 anos ou mais: um envelope a cada 4 horas, conforme os sintomas persistirem. Não exceder 6 envelope por dia.

Não administrar a crianças abaixo de 12 anos de idade, a não ser sob orientação médica.

Resfenol® Thermus Bebê

Coloque o batoque no frasco e encaixe a seringa dosadora. Encha a seringa dosadora até o nível correspondente ao peso (kg) do bebê. Coloque, vagarosamente, o líquido dentro da boca do bebê, entre a gengiva e o lado interno da bochecha.

INSTRUÇÕES PARA ABRIR E FECHAR O FRASCO: Agite o frasco. Para abrir o frasco é preciso pressionar a tampa para baixo e girar ao mesmo tempo no sentido anti-horário, mantendo-a pressionada. Para fechar, basta girar no sentido contrário ao de abertura sem apertar em demasia.

A dose diária total de paracetamol não deve exceder tanto a dose de 75mg/kg quanto 4000mg no período de 24 horas.

Crianças abaixo de 12 anos: a dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4-6 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, consulte o médico antes do uso.

Para uma posologia correta, administre a dose do medicamento de acordo com o peso da criança e o volume (mL) correspondente indicado na seringa dosadora.

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

Resfenol® Thermus Bebê Suspensão Oral Concentrada:

Peso (kg)	Dose (mL)
3	0,4
4	0,5
5	0,6
6	0,8
7	0,9
8	1,0
9	1,1
10	1,3
11	1,4
12	1,5
13	1,6
14	1,8
15	1,9
16	2,0
17	2,1
18	2,3
19	2,4
20	2,5
Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, consulte seu médico.	

Resfenol® Thermus Gotas

Uso oral. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.



1. Retire a tampa do frasco;
2. Incline o frasco a 90° (posição vertical), conforme ilustração;
3. Goteje a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso.

Não administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.

Crianças abaixo de 12 anos: 1gota/Kg até a dosagem máxima de 35 gotas. 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 11kg ou 2 anos, consulte 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 4000mg (275 gotas) administrados em doses fracionadas, não excedendo a dose de 100mg/dose (55 gotas) com intervalos de 4 a 6 horas, no período de 24 horas.

Duração do tratamento: depende do desaparecimento dos sintomas.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer algumas reações adversas inesperadas. Caso ocorra uma rara reação de sensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado.

Resfenol® Thermus Sachê

Pessoas alérgicas ao medicamento podem apresentar erupções cutâneas, urticária, eritema pigmentar fixo, angioedema, choque anafilático e discrasias sanguíneas.

Em geral não são esperados efeitos adversos graves quando o medicamento for utilizado de acordo com as instruções contidas em bula.

Doenças sanguíneas podem ocorrer muito raramente. Reações de hipersensibilidade (ex: erupções cutâneas, urticária, anafilaxia) tem sido raramente relatadas.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): trombocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizaram este medicamento): hipersensibilidade.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): reação anafilática, urticária e erupções cutâneas.

Resfenol® Thermus Bebê

Este medicamento pode causar algumas reações desagradáveis inesperadas. Caso ocorra uma reação alérgica, o medicamento deve ser descontinuado.

Reação muito rara (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.

Muito raramente, foram relatadas reações cutâneas graves em pacientes que administraram paracetamol. Os sintomas podem incluir: vermelhidão na pele, bolhas e erupções cutâneas. Se ocorrerem reações cutâneas ou piora de problemas de pele já existentes, interrompa o uso do medicamento e procure ajuda médica imediatamente.

Resfenol® Thermus Gotas

As reações adversas identificadas após o início da comercialização de medicamentos à base de paracetamol em 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 10g 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 devido à insuficiência hepática fulminante ou suas seqüelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia;
- Distúrbios gastrointestinais: 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 seqüelas de insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se esses eventos ocorrerem durante a insuficiência hepática aguda associada à superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150mg/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 gastrointestinais: pancreatite e hemorragia gastrointestinal;
- Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

Tratamento da superdose: o estômago deve ser imediatamente esvaziado, seja por lavagem gástrica ou por indução ao vômito com xarope de ipeca. Deve-se providenciar, nos centros com metodologias e aparelhagem adequadas, a determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol.

Independente da dose maciça de paracetamol referida deve-se administrar imediatamente o antídoto considerado eficaz, a N-acetilcisteína a 20% desde que não tenha decorrido mais de 16h da ingestão. A N-acetilcisteína deve ser administrada por via oral na dose de ataque de 140mg/kg de peso, seguida a cada 4h por uma dose de manutenção de 70mg/kg de peso, até um máximo de 17 doses conforme a evolução do caso. A N-acetilcisteína a 20% deve ser administrada após a diluição a 5% em água, suco ou refrigerante preparado no momento da administração. Além da administração do antídoto, o paciente deve ser acompanhado com medidas gerais de suporte. Após a recuperação, não permanecem sequelas hepáticas.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: 1.0689.0165.

Farmacêutica Responsável: Márcia Cruz Valiati – CRF-RS 5945

KLEY HERTZ S.A. Indústria e Comércio

Rua Comendador Azevedo, 224 - Porto Alegre - RS

C.N.P.J. nº 92.695.691/0001-03

Indústria Brasileira

www.kleyhertz.com.br

SAC: 0800 704 9001

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



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados da alteração de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Adequação à Bula padrão publicada no Bulário Eletrônico em 18/11/2014 e 04/12/2014.	-	- DIZERES LEGAIS	VP	100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS X 15 ML + SER DOS
							100MG/G PO PREP EXTEMP CT 50 SACH AL/PE X 5G		
							- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS		200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML
							- DIZERES LEGAIS	VPS	100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS X 15 ML + SER DOS
							100MG/G PO PREP EXTEMP CT 50 SACH AL/PE X 5G		
							- POSOLOGIA E MODO DE USAR - ADVERTÊNCIAS E PECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS		200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML
07/10/2014	0890026/14-4	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Adequação à Bula padrão publicada no Bulário Eletrônico em 05/08/2014.	-	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS X 15 ML + SER DOS
							- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML
							- POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML

14/07/2014	0555635/14-0	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2012	0815415/12-5	SIMILAR – Inclusão de nova forma farmacêutica	16/06/2014	- APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA? - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML
			-	-	Adequação à Bula padrão publicada no Bulário Eletrônico em 18/06/2014.	-	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VP	100MG/G PO PREP EXTEMP CT 50 SACH AL/PE X 5G
			08/10/2012	0815415/12-5	SIMILAR – Inclusão de nova forma farmacêutica	16/06/2014	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VPS	200MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20ML
			-	-	Adequação à Bula padrão publicada no Bulário Eletrônico em 18/06/2014.	-			100MG/G PO PREP EXTEMP CT 50 SACH AL/PE X 5G
23/04/2014	0306861/14-7	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Adequação à Bula padrão publicada no Bulário Eletrônico em 30/01/2014 e suas alterações contempladas na bula publicada em 04/02/2014.	-	- APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA? - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS X 15 ML + SER DOS
							- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS X 15 ML + SER DOS

							- POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--