



Dorsanol

(paracetamol)

Multilab Ind. e Com.de Produtos Farmacêuticos Ltda

Comprimido

500 mg e 750 mg

Dorsanol



paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 500 mg e 750 mg - Embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 500 mg contém:

paracetamol.....500 mg

excipientesq.s.p.....1 comprimido

(copovidona, celulose microcristalina, povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, propilparabeno e etilparabeno).

Cada comprimido de 750mg contém:

paracetamol.....750 mg

excipientesq.s.p.....1 comprimido

(celulose microcristalina, povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, propilparabeno e etilparabeno e água purificada).

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 intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 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 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 (1000 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-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66 (1): 51-7.
2. 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol substância ativa do Dorsanol é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos 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 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 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 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 ± 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 do Dorsanol 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 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 glutathione 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 microsomais 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 glutathione 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 catecois (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dorsanol 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 Dorsanol, 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 (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 (Categoria B) e Lactação

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.

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.

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 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 em 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 tióis derivados da glutathione 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 glutathione 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 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

Dorsanol deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Dorsanol 500 mg: Válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Dorsanol 750 mg: 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.

Dorsanol 500 mg: comprimido circular, biconvexo, de cor branca.

Dorsanol 750 mg: comprimido oblongo de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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:

Dorsanol 500 mg: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia.

Dorsanol 750 mg: 1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000 mg (8 comprimidos de Dorsanol 500 mg ou 5 comprimidos de Dorsanol 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (2 comprimidos de Dorsanol 500 mg ou 1 comprimido de Dorsanol 750 mg), em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas.

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

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 de paracetamol 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 infrequentes 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 à 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 à 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.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/08/2014.

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – Km 30 – nº 1009 – São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. nº 1.1819.0041

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

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

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0330803/14-1	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência TYLENOL.
0761904/14-9	10450- SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	N/A	Alteração dos dizeres de acordo com a bula do medicamento de referência Tylenol, publicada no bulário em 05/08/2014. E Inclusão da bula Pó para solução oral.



Dorsanol

(paracetamol)

Multilab Ind. e Com. de Prod. Farmacêuticos Ltda.

Solução Oral (gotas)

200 mg/mL

Dorsanol



paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução Oral (gotas) 200 mg/mL – embalagem contendo 1 frasco com 15 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (15 gotas) da solução oral contém:

paracetamol.....

200 mg

excipienteq.s.p.....

1 mL

(sorbitol, macrogol, ácido cítrico, ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, metabissulfito de sódio, álcool etílico, corante amarelo crepúsculo, aroma de tangerina e água purificada)

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DA 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 (1000 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: $0,51 \pm 0,38$ °C/h para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32$ °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-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 opiáceos e salicilatos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol de liberação imediata 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 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 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 glutathione 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 microsossomais 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 glutathione 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 4 g 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%), tóxicos (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

Dorsanol Gotas não deve ser administrado à 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 Dorsanol Gotas, 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

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

Dorsanol Gotas pertence à Categoria 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.

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 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.

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 saudáveis. 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 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 glutathione 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 glutathione 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 Dorsanol Gotas por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

Não use com 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

Dorsanol Gotas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido 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.

Dorsanol Gotas é um líquido viscoso de cor de laranja, com odor característico.

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 fechar 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. 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 4000 mg (275 gotas) administrados em doses fracionadas, não excedendo a dose de 1000 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 de paracetamol 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.

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 à 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 infrequentes 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 à 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 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: > 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.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/11/2014.

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo – RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data de fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. n° 1.1819.0041

Farm Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

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

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
1014522132	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2013	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Tylenol.
0761904/14-9	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	N/A	Alteração dos dizeres de acordo com a bula do medicamento de referência Tylenol, publicada no bulário em 05/08/2014. E Inclusão da bula Pó para solução oral.
-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		N/A	Itens 5.Advertências e Precauções e 8. Posologia e modo de Usar, de acordo com a bula do medicamento de referência Tylenol, publicada no bulário em 18/11/2014.



Dorsanol

(paracetamol)

Multilab Ind. e Com. de Prod. Farmacêuticos Ltda.

Pó para solução oral

500 mg

Dorsanol



paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó para solução oral 500 mg - Embalagem contendo 50 envelopes com 5 g cada.

Sabores: Abacaxi e Hortelã, Camomila e Erva Cidreira, Laranja, Maçã e Canela, Mel e Limão.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO: Cada envelope (5 g) contém:

paracetamol 500 mg

excipientes q.s.p..... 5 g

(excipientes – sabor abacaxi e hortelã: sacarose, ácido cítrico, sucralose, amarelo de quinolina, amarelo crepúsculo, aroma idêntico ao natural de abacaxi com hortelã, álcool etílico e água purificada)

(excipientes – sabor camomila e erva cidreira: sacarose, ácido cítrico, sucralose, amarelo crepúsculo, corante azul FCF, vermelho de ponceau , aroma idêntico ao natural de erva cidreira com camomila, álcool etílico e água purificada)

(excipientes – sabor laranja: sacarose, ácido cítrico, sucralose, e amarelo crepúsculo, vermelho de ponceau, aroma natural de laranja, álcool etílico e água purificada)

(excipientes – sabor maçã e canela: sacarose, ácido cítrico, sucralose, amarelo crepúsculo, corante azul FCF, vermelho de ponceau, aroma idêntico ao natural de maçã, aroma artificial de canela, álcool etílico e água purificada)

(excipientes – sabor mel e limão: sacarose, ácido cítrico, sucralose, amarelo crepúsculo, corante azul FCF, aroma idêntico ao natural de mel, aroma natural de limão, álcool etílico e água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dorsanol é destinado ao alívio da dor de cabeça, febre e dores no corpo, associados à gripe.

A substância ativa de Dorsanol é o paracetamol, cuja atividade se faz sentir como analgésico pela elevação do limiar da dor e, como antipirético, através de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura.

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 intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de $38,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com placebo, $37,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ no grupo do paracetamol ($p = 0,001$ versus placebo), e $38,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ no grupo tratado com o fármaco comparativo ($p = 0,001$ versus paracetamol; $p = 0,570$ versus placebo) 4

horas após a infusão de 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 (1000 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-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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol, princípio ativo deste medicamento, é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos 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 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 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 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 ± 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 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 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 glutathione 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 glutathione 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 4 g 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

Dorsanol é contra indicado para pacientes alérgicos ao paracetamol (acetaminofeno) ou a qualquer componente do produto. Dorsanol não deve ser utilizado em pacientes com doença no fígado ou rins.

Este medicamento é contra indicado para menores de 12 anos.

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

É aconselhável cuidado na administração de paracetamol em pacientes com função hepática comprometida incluindo aqueles com doença hepática alcoólica não cirrótica. Os perigos de overdose são maiores naqueles com doença hepática alcoólica.

Não use qualquer outro produto que contenha paracetamol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interrompa o uso de Dorsanol 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 microsomal hepático, resultando em aumento de metabólitos tóxicos, ou por quantidades reduzidas de glutathione, responsável pela conjugação dos metabólitos tóxicos.

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Não deve ser utilizado concomitantemente com álcool.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Gravidez e Lactação

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

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.

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 ao 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 interferir 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-hidroxi-indolacético quando for utilizado o reagente nitrozonaftol.

Interações medicamento-alimento

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

Advertências referente ao uso com álcool: o consumo de álcool afeta negativamente a função hepática e pode aumentar o risco de toxicidade no fígado com o uso de produtos que contenham paracetamol, especialmente após overdose.

Advertências de superdosagem: Tomar mais do que a dose recomendada pode causar sérios problemas de saúde. Em caso de superdosagem, procure socorro médico imediatamente. O rápido atendimento médico é crítico para adultos e crianças até mesmo se você não notar quaisquer sinais ou sintomas.

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

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

Dorsanol apresenta o prazo de validade de 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.

Aspecto físico/características organolépticas:

Aspecto do pó:

Sabor abacaxi e hortelã - pó amarelo homogêneo com odor característico.

Sabor camomila e erva cidreira, laranja, maçã e canela, mel e limão - pó rosa homogêneo com odor característico.

Aspecto da solução reconstituída:

Sabor abacaxi e hortelã, mel e limão - solução límpida amarela com odor característico.

Sabor camomila e erva cidreira - solução límpida verde com odor característico.

Sabor laranja – solução límpida alaranjada com odor característico.

Sabor maçã e canela - solução límpida levemente acastanhada com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Dissolver todo 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.

Posologia

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

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

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Interrompa o uso ou procure orientação médica se os sintomas persistirem ou piorarem.

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

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.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático:

Muito raramente têm sido relatadas discrasias sanguíneas (ex. trombocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia) com o uso de paracetamol, porém não possuem necessariamente uma relação causal.

Distúrbios do sistema imunológico:

Existem raros relatos de reações de hipersensibilidade alérgica com o uso de paracetamol, incluindo reação anafilática.

Distúrbios de pele e subcutâneos:

Hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas e urticária podem ocorrer raramente com o uso de paracetamol.

Frequência das reações adversas:

Classificação por sistema ou órgão	Reação Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizaram este medicamento)	Reação Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizaram este medicamento)	Reação Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento)
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			Trombocitopenia Agranulocitose Anemia Hemolítica Neutropenia Leucopenia Pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Reação anafilática	
Distúrbios de pele e subcutâneos		Urticária Erupções cutâneas	

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento ao consumidor.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/novisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas iniciais que se seguem à ingestão de uma grande quantidade de paracetamol, possivelmente hepatotóxica são: náuseas, vômitos, sudorese intensa e mal estar geral. Hipotensão arterial, arritmia cardíaca, icterícia, insuficiência hepática e renal também são observados.

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 16 horas da ingestão. A N-acetilcisteína deve ser administrada por via oral na dose de ataque de 140 mg/kg de peso, seguida a cada 4 horas por uma dose de manutenção de 70 mg/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.

Esta Bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/08/2014.

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 - km 30 - nº 1009 - São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 - CNPJ 92.265.552/0001-40

M.S. nº 1.1819.0041

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

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

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0761904/14-9	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	N/A	Dizeres de acordo com a bula do medicamento de Referência Vick Pyrena [®] .
-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	N/A	Atualização de DCB dos excipientes.