



# **DORIL ENXAQUECA**

**(ácido acetilsalicílico + paracetamol + cafeína)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Comprimido Revestido**

**250mg + 250mg + 65mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**DORIL ENXAQUECA**  
**ácido acetilsalicílico + paracetamol + cafeína**

### **APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos  
Display contendo 100 comprimidos revestidos.

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

ácido acetilsalicílico .....	250mg
paracetamol .....	250mg
cafeína .....	65mg
excipientes q.s.p. ....	1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio, hipromelose, macrogol, etilcelulose, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, corante laca vermelho FD&C nº40, corante laca amarelo FD&C nº6, lecitina de soja, goma xantana, pigmento mica based pearlescent e polissorbato 80).	

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

DORIL ENXAQUECA é uma combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína. O paracetamol atua tanto como agente analgésico como antipirético, o ácido acetilsalicílico proporciona ação analgésica adicional e anti-inflamatória por causa da inibição da síntese de prostaglandina. A cafeína exerce um efeito adjuvante sobre o paracetamol e ácido acetilsalicílico.

### 1. INDICAÇÕES

DORIL ENXAQUECA é indicado para alívio de dores como: dor de cabeça, dor provocada pelo resfriado e sinusite; artrites; dores musculares, dor de dente e dismenorreia (cólicas pré-menstrual e menstrual) e enxaqueca.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A análise combinada dos resultados de 3 estudos clínicos avaliaram a eficácia da combinação ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína em comparação ao placebo no tratamento da cefaleia e dor de cabeça quanto a redução da intensidade de dor e alívio da dor. A intensidade da dor nestes pacientes apresentou reduções em 59.3% deles versus 32.8% daqueles em placebo ( $p<0.001$ ) duas horas após o uso da medicação. Após 6 horas, 50.8% dos pacientes que utilizaram o ácido acetil salicílico estavam sem dor enquanto apenas 23.5% dos que utilizaram placebo encontravam-se sem dor ( $p<0.001$ ).

Consistente com estes dados, a redução da intensidade da dor e alívio da dor assim como todos os pontos secundários de avaliação de eficácia, também demonstraram a superioridade da combinação em relação ao sumatriptano, ibuprofeno ou seus componentes utilizados separadamente.

Em 6 estudos controlados com placebo ou medicação ativa demonstraram de forma consistente a eficácia para a indicação cefaleias e dor de dente. Em todos os estudos, a combinação demonstrou ser consistentemente superior ao placebo ou comparadores ativos quanto à redução da intensidade da dor ou alívio da dor durante o período de observação. Nos estudos em pacientes com dor de dente, aproximadamente 10% mais pacientes estavam livres da dor 2 horas após a administração em comparação aos usuários de paracetamol isoladamente e 20% mais pacientes quando comparado ao placebo. De acordo com estes estudos demonstra-se que a combinação ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína é um tratamento efetivo para algias e dores menores.

#### Dados de segurança pré-clínicos

Os resultados pré-clínicos da combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína não demonstram nenhuma sinergia de toxicidade aguda<sup>1</sup>.

**ácido acetilsalicílico:** a toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 920-4000mg/kg para o ácido acetilsalicílico<sup>2</sup>. Os principais sinais de toxicidade foram hemorragias e úlceras gástricas. Os dados não clínicos disponíveis indicam que o ácido acetilsalicílico não é mutagênico, exceto em doses mais elevadas que as do produto em questão e não é carcinogênico. Não foi relatado nenhum efeito do ácido acetilsalicílico sobre a fertilidade. Existe evidência de potencial fetotóxico e teratogênico em doses maternas tóxicas<sup>3</sup>.

**paracetamol:** os dados não clínicos disponíveis indicam que o paracetamol não é teratogênico, mutagênico e carcinogênico. A toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 760 – 3900mg/kg. Os principais sinais de toxicidade hepáticas foram lesões/necroses centrolobular<sup>4,5</sup>. A superdose pode causar toxicidade hepática grave.

**cafeína:** a toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 155-2300mg/kg de cafeína. Os principais sinais de toxicidade foram as alterações do sistema nervoso central e cardiovascular.

Os dados não clínicos disponíveis indicam que não é mutagênico ou carcinogênico<sup>6</sup>.

#### Referência Bibliográfica

1. Lehmann H, Hirsch U, Bauer E, Bauer M, Greischel A, Schmid J, Schneider P (1996). Studies on the chronic oral toxicity of an analgesic drug combination consisting of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine in rats including an electron microscopical evaluation of kidneys. Arzneimittelforschung; 46(9):895-905.
2. ChemID (2004). Acetaminophen, Aspirin, Caffeine (all last modified 09-Sep-2004). U.S. National Library of Medicine, ChemIDplus Advanced. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>, accessed 18-Mar-2007.

3. HSDB (2005). Aspirin. Hazardous Substances Data Bank Number 652, last revision date 24-Jun-2003). U.S. National Library of Medicine; <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>, accessed 03-Apr-2007.
4. CPDB (2006). The Carcinogenic Potency Database (CPDB). Gold LS, Slone TH, Manley NB, Garfinkel GB, Ames BN. Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, CA 94720, USA. (<http://potency.berkeley.edu>). Entries for acetaminophen, aspirin and caffeine, last updated 03-Apr-2006.
5. Rannug U, Holme JA, Hongslo JK, Sram R (1995). International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. An evaluation of the genetic toxicity of paracetamol. *Mutat Res*; 327(1-2):179-200.
6. HSDB (2009) Caffeine [www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

DORIL ENXAQUECA é uma combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína. O paracetamol atua tanto como agente analgésico como antipirético, o ácido acetilsalicílico proporciona ação analgésica adicional e anti-inflamatória por causa da inibição da síntese de prostaglandina. A cafeína exerce um efeito adjuvante sobre o paracetamol e ácido acetilsalicílico.

#### **Características Farmacocinéticas**

**ácido acetilsalicílico:** em geral, a absorção é rápida e total após administração oral. É hidrolisado para salicilato, principalmente no trato gastrintestinal, fígado e sangue; o salicilato é metabolizado principalmente no fígado.

**paracetamol:** é facilmente absorvido a partir do trato gastrintestinal, as concentrações máximas de pico plasmático ocorrem de 30 minutos a 2 horas após a ingestão. É metabolizado no fígado e excretado na urina, principalmente como conjugado glucurônico e sulfato. Menos de 5% da dose é excretada como paracetamol inalterado. A meia-vida de eliminação varia de 1 a 4 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é desprezível nas concentrações terapêuticas habituais, mas aumenta em concentrações mais elevadas.

Oxidases hepáticas de função mista produzem um metabólito hidroxilado, normalmente em pequena quantidade, e que geralmente perde a toxicidade mediante a conjugação com glutationa hepática. Esse metabólito pode acumular-se após a superdose de paracetamol e produzir dano hepático.

**cafeína:** é absorvida de maneira rápida e completa após administração oral, produzindo pico plasmático entre 5 e 90 minutos após a dose em indivíduos em jejum. Não há provas de metabolismo pré-sistêmico. Nos adultos, a eliminação ocorre principalmente através do metabolismo hepático.

Em adultos, há uma acentuada variabilidade individual na taxa de eliminação. A média de meia-vida de eliminação plasmática é de 4,9 horas com um intervalo de 1,9 -12,2 horas. A cafeína é distribuída em todos os fluidos corporais. A média de ligação da cafeína às proteínas plasmáticas é de 35%. A cafeína é metabolizada quase por meio de oxidação, desmetilação e acetilação, e é excretada na urina. Os principais metabólitos são 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina (paraxantina). Os metabólitos menores incluem ácido 1-metilúrico e 5-acetyl-amino 6-formilamina-3-metil uracilo.

#### **Combinação**

Por causa da combinação dos três ingredientes ativos, a quantidade de cada um é baixa. Portanto, não existe uma saturação dos processos de eliminação com os consequentes riscos de aumento de meia-vida e toxicidade. A absorção dos três princípios ativos é rápida, tal como descrito nas propriedades farmacocinéticas individuais. Não foram observadas interações.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

DORIL ENXAQUECA está contraindicado para as seguintes condições: hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; reação alérgica antecedente a qualquer outro analgésico ou antipirético; gravidez (terceiro trimestre) e lactação (vide item “Gravidez e Lactação”).

#### **Não use outro produto que contenha paracetamol.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Se seu paciente tiver: asma, problemas de coagulação, úlceras ou problemas estomacais como acidez, desconforto gástrico e dor de estômago que não se cura ou é recorrente.

Se o paciente apresentar: dor de cabeça forte (enxaqueca) nunca antes diagnosticada; dores de cabeça fortes (enxaqueca) diferentes das usuais, febre e rigidez do pescoço; dores de cabeça que iniciaram por

uma lesão na cabeça, esforço, tosse ou flexão; primeira dor de cabeça depois de 50 anos de idade; dores de cabeça diárias; dor de cabeça tão severa que requer repouso; problemas ou efeitos secundários sérios ao tomar outro medicamento redutor da dor ou febre; vômito causado pela dor de cabeça.

Uso concomitante com os seguintes medicamentos: anticoagulantes ou medicamentos utilizados para tratar diabetes, gota ou artrite; qualquer outro medicamento que contenha paracetamol, ácido acetilsalicílico ou qualquer outro redutor da dor ou febre.

**Outras advertências:**

O paciente não deverá exceder a dose recomendada, não usar DORIL ENXAQUECA por mais de 5 dias para dor ou 3 dias para febre, sem consultar um médico.

Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou se apresentar novos sintomas, o paciente deverá consultar um médico.

O ácido acetilsalicílico pode causar uma reação alérgica grave que inclui erupções, inflamação facial, asma ou choque.

O uso de altas doses de paracetamol pode provocar danos hepáticos graves.

**CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESTE MEDICAMENTO.**

**Atenção: este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Advertência sobre o álcool:**

As bebidas alcoólicas deverão ser evitadas, uma vez que a combinação do álcool com paracetamol e ácido acetilsalicílico pode causar danos hepáticos e sangramento no estômago. Por esta razão, o paciente que consome três ou mais doses de bebida alcoólica por dia, deverá consultar um médico antes de usar DORIL ENXAQUECA.

**Advertência em relação a cafeína:**

A dose recomendada para este produto contém aproximadamente tanta cafeína quanto uma xícara de café. Ao tomar este medicamento, o paciente deverá limitar o uso dos medicamentos, alimentos ou bebidas que contenham cafeína, uma vez que a cafeína pode causar nervosismo, irritabilidade, insônia e ocasionalmente aumento dos batimentos cardíacos.

**Gravidez e Lactação**

Recomenda-se precaução quando utilizado em pacientes grávidas. A exposição *in utero* do ácido acetilsalicílico está associada a hipertensão pulmonar persistente.

Não utilizar ácido acetilsalicílico durante os últimos 3 meses de gravidez, a menos que indicado pelo médico, pois poderá causar problemas no feto ou complicações durante o parto. O uso excessivo de ácido acetilsalicílico durante os últimos 3 meses de gestação pode aumentar a duração da gravidez, prolongar o trabalho ou causar outros problemas durante o parto. O uso regular de ácido acetilsalicílico, no final da gravidez pode causar efeitos indesejados sobre o coração ou o fluxo sanguíneo do feto ou recém-nascido. Foram relatadas hemorragias e complicações hemorrágicas associadas com salicilato em bebês cujas mães consumiram ácido acetilsalicílico durante a gravidez.

É recomendado que as mulheres grávidas diminuam ao mínimo a ingestão de cafeína, porque há dados controversos do efeito da cafeína sobre o feto, incluindo perda fetal durante a gravidez.

DORIL ENXAQUECA não é recomendado durante a lactação. Uma vez que o ácido acetilsalicílico aparece no leite materno, existe um risco potencial de Síndrome de Reye e hipoprotrombinemia em recém-nascidos com deficiência de vitamina K. A cafeína também aparece no leite materno e pode estar associada a irritabilidade e dificuldade do sono, uma vez que o recém-nascido libera lentamente.

**Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

**Uso em idosos**

Os idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos dos medicamentos e por isso deverão seguir as indicações de seu médico durante o tratamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações medicamentosas e com outras substâncias são bem conhecidas e não há indicações de que eles podem mudar com o uso combinado. Não há interações relevantes de segurança entre ácido acetilsalicílico e paracetamol.

**ácido acetilsalicílico**

Um aumento do pico das concentrações de salicilato no plasma pode ser produzido pela ingestão concomitante de metoclopramida, dipiridamol ou metoprolol. De forma inversa, os corticosteroides e contraceptivos orais podem reduzir os níveis plasmáticos devido ao aumento da eliminação de salicilato. A depuração renal de ácido acetilsalicílico também pode aumentar com os antiácidos e adsorbantes por conta da alcalinização da urina. O ácido acetilsalicílico compete pelos sítios combinatórios das proteínas plasmáticas com outros fármacos como a antivitamina K e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES: diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, etc) O ácido acetilsalicílico pode melhorar a atividade de vários fármacos, por exemplo, metotrexato, fenitoína e valproato devido a redução da depuração renal. Existe também um efeito anticoagulante acumulativo na coadministração de ácido acetilsalicílico com heparina, trombolíticos, anticoagulantes orais ou outros antiagregantes plaquetários. Em contrapartida, o ácido acetilsalicílico pode diminuir os efeitos dos uricosúricos, tais como o probenecida e sulfpirazone.

#### **paracetamol**

As interações medicamentosas com paracetamol geralmente são menores e só se tornam significativas quando os fármacos concomitantes têm baixo índice terapêutico, tais como os anticoagulantes (por exemplo, varfarina e cumarina) e anticonvulsivantes. O uso concomitante de paracetamol com AINES possivelmente aumentará o risco de efeitos adversos renais. O paracetamol prolonga a meia-vida do cloranfenicol. O probenecida interfere com o metabolismo do paracetamol.

A evidência mais recente sustenta que a hepatotoxicidade do paracetamol não aumenta com fármacos antiepilepticos, fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina. Os tratamentos para a tuberculose, isoniazida e rifampicina aumentam a hepatotoxicidade do paracetamol.

#### **cafeína**

A cafeína interage com outros fármacos que participam na via do citocromo P450 hepático. Poderá aumentar a meia-vida de eliminação da cafeína, assim como reduziu depuração com alguns agentes antibacterianos (ciprofloxacina, enoxacina e ácido pipemídico), os antifúngicos terbinafina e contraceptivos orais. O antidepressivo fluvoxamina é um potente inibidor do citocromo hepático que metaboliza a cafeína (CYP1A2) e também prolonga significativamente a meia-vida de eliminação da cafeína. Foi relatado o efeito oposto com fenitoína fenilpropanolamina. A cafeína antagoniza os efeitos hipnóticos do diazepam. A cafeína e clozapina podem interagir através de ambos os mecanismos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e pode aumentar a depuração renal do lítio.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

Características físicas e organolépticas: DORIL ENXAQUECA é um comprimido em forma de comprimido revestido, circular, vermelho perolado.

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Para dores leves a moderadas:** tomar 2 comprimidos com um copo de água, podendo repetir a dose cada 6 horas, não administrar mais de 8 comprimidos em 24 horas.

**Para enxaqueca:** tomar apenas uma dose de 2 comprimidos em 24 horas. Se após uma dose a enxaqueca persistir, consulte um médico.

O início de ação ocorre aproximadamente em 15 minutos após a administração oral. O tempo de ação deste medicamento poderá variar de paciente para paciente.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Reações alérgicas, zumbido nos ouvidos, perda da audição, a área da dor fica vermelha ou inflama.

Se aparecer qualquer um destes efeitos indesejáveis, o tratamento deve ser suspenso e o paciente deverá consultar um médico.

Em caso de alergia, deverá procurar um médico imediatamente.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**



## 10. SUPERDOSE

Tomar mais do que a dose recomendada pode causar sérios problemas de saúde, inclusive danos hepáticos sérios. Em caso de superdose, o paciente deverá buscar imediatamente orientação médica ou dirigir-se a um centro de controle de intoxicação. A atenção médica rápida é crítica para os adultos, assim como para as crianças, inclusive quando não há sinais ou sintomas.

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



**III – DIZERES LEGAIS:**

Registro M.S. nº 1.7817.0123

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



**Registrado por:** Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 5 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO



**ANEXO B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/05/2014	0358937/14-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2014	0358937/14-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2014	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido Revestido(250mg +250mg +65mg) Display contendo 100 comprimidos revestidos.
05/11/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido Revestido(250mg +250mg +65mg) Display contendo 100 comprimidos revestidos.