

Bayer



Science for a Better Life

Saridon®

Bayer S.A.
Comprimidos
paracetamol 250 mg
propifenazona 150 mg
cafeína 50 mg



SARIDON®

propifenazona 150 mg

paracetamol 250 mg

cafeína 50 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 250 mg de paracetamol, 150 mg de propifenazona e 50 mg de cafeína.

Blísteres contendo 4 comprimidos e embalagem contendo 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

propifenazona.....150 mg

paracetamol.....250 mg

cafeína.....50 mg

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, desintegrante caseína formaldeído, dióxido de silício (sílica coloidal anidra) e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Saridon® é indicado para o alívio da dor de cabeça, dor de dente e das dores e febre associadas aos resfriados e a gripe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A análise estatística de 8 estudos envolvendo 500 pacientes demonstrou que Saridon® apresenta maior eficácia analgésica e mais rápido início de ação quando comparado com paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e placebo.

Kiersch, TA; Minic, MR. The onset of action and the analgesic efficacy of Saridon (a Propyphenazone/Paracetamol/Caffeine combination) in comparison with Paracetamol, Ibuprofen, Aspirin and Placebo. Current Medical Research and Opinions; 2002, 18(1): 18-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

Saridon® contém paracetamol e propifenazona, ambos com propriedades analgésicas e antipiréticas, associado a uma baixa dose de cafeína. Seu efeito analgésico tem início em até 30 minutos da administração oral e se mantém por um período de várias horas.

A propifenazona, derivado pirazolônico, é um analgésico não-esteroidal com propriedades analgésicas, antipiréticas e fraco efeito anti-inflamatório. Embora o mecanismo de ação não tenha sido totalmente esclarecido, a inibição da ciclooxygenase parece estar envolvida.

O paracetamol é um derivado para-aminofenol, inibidor da síntese de prostaglandina e tem propriedades analgésicas, antipiréticas e fraco efeito anti-inflamatório.

A cafeína é uma metilxantina que, como a teofilina, tem uma variedade de ações: ela inibe a enzima fosfodiesterase e tem efeitos antagonistas aos receptores centrais de adenosina. Esta sua capacidade é usada como leve estimulante do Sistema Nervoso Central que pode induzir um estado de vigília e aumentar a atividade mental. As propriedades broncodilatadoras e diuréticas são mais fracas que da teofilina.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

A eficácia analgésica de Saridon® é suportada por dados clínicos que demonstram que a cafeína aumenta a eficácia analgésica da propifenazona e paracetamol, assim como o paracetamol parece aumentar a eficácia analgésica da propifenazona.

A ingestão da associação de paracetamol e propifenazona eleva os níveis plasmáticos de propifenazona, mas não os de paracetamol, sugerindo que o paracetamol interfere nos níveis de propifenazona.

A absorção de paracetamol e propifenazona foi estudada em 8 homens saudáveis voluntários para avaliar potenciais na farmacocinética após a administração da associação e dos componentes isoladamente. Neste estudo cruzado de três vias, os voluntários receberam em intervalos semanais, 250 mg de paracetamol (tratamento A), 150 mg de propifenazona (tratamento B) e 250 mg de paracetamol + 150 mg de propifenazona (tratamento C).

Amostras plasmáticas foram colhidas nos intervalos apropriados após a administração oral de cada um dos tratamentos propostos e avaliados por HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Os principais resultados da farmacocinética estão sintetizados na tabela a seguir:

| Parâmetros | paracetamol | | propifenazona | |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|-------------|
| | A | C | C | B |
| T _½ (h) | 2,55 (0,49) | 2,60 (0,16) | 1,28 (0,16) | 1,07 (0,16) |
| ASC (mg.h/L) | 10,28 (2,64) | 11,39 (1,76) | 3,25 (0,64) | 2,56 (0,62) |
| Cmax (ng/mL) | 4260 (2045) | 4209 (713) | 2483 (945) | 1747 (415) |
| Tmax (h) | 0,37 (0,05) | 0,40 (0,13) | 0,32 (0,23) | 0,37 (0,08) |

T $\frac{1}{2}$ = meia-vida de eliminação do fármaco;

ASC = área sob a curva;

Cmax = pico de concentração máxima do fármaco;

Tmax = tempo para atingir o pico de concentração máximo do fármaco.

Onde:

A = 250 mg de paracetamol;

B = 150 mg de propifenazona;

C = 250 mg de paracetamol + 150 mg de propifenazona.

Não houve diferenças significativas ($p>0,05$) de t_{max} entre os grupos de tratamento. A administração da associação, não interferiu significativamente ($p>0,05$) na farmacocinética do paracetamol. Entretanto, Cmax, ASC e $t \frac{1}{2}$ da propifenazona foram significativamente maiores ($p<0,05$) após a administração concomitante com paracetamol do que quando administrada isoladamente. Estes achados justificam o aumento de eficácia da associação.

Estes resultados levam a concluir que o paracetamol afeta os níveis plasmáticos de propifenazona no sentido de sinergismo.

Um estudo biofarmacêutico com Saridon® como comprimidos (idêntico aos comercializados) e como solução foi realizado em seis voluntários sadios. Os principais resultados foram os seguintes: no plasma, os valores de Cmax de cada componente foram alcançados em $\frac{1}{2} - 1$ hora. A biodisponibilidade relativa (comprimido *versus* solução) foi de $1 \pm 0,10$ em média

para todos os três componentes, demonstrando a bioequivalência do comprimido. A meia-vida de eliminação apresentou-se dentro dos seguintes valores: 1,8-2,8 h para o paracetamol, 1,0-1,7 h para a propifenazona e 3,3-8,2 h para a cafeína.

A associação de paracetamol e cafeína aumenta a taxa de absorção e a ASC de paracetamol. A influência da cafeína (60 mg) na farmacocinética do paracetamol foi estudada em 10 voluntários sadios em um desenho cruzado. A cafeína provocou um aumento significativo na Cmax ($p<0,05$), ASC e ASCM ($p<0,01$) e um significativo decréscimo na depuração do paracetamol ($p<0,05$).

Um estudo cruzado de quatro vias, duplo-cego e placebo controlado, tinha por objetivo determinar o efeito analgésico e os dados farmacocinéticos de paracetamol comparado a uma associação de cafeína e paracetamol e cafeína isoladamente. Vinte e quatro indivíduos foram tratados por via oral com 1000 mg de paracetamol, 130 mg de cafeína e uma combinação de ambos. A análise farmacocinética demonstrou que a cafeína acelera a absorção do paracetamol, conforme indicado por uma precoce e acentuada ASC.

A cafeína não influencia os níveis plasmáticos de propifenazona.

Um estudo avaliou se o efeito analgésico e os parâmetros farmacocinéticos da propifenazona eram influenciados pela administração concomitante de cafeína. Vinte indivíduos sadios participaram deste estudo placebo controlado, randomizado, duplo cego e desenho cruzado cinco vezes com várias doses de propifenazona e cafeína. A cafeína não influenciou significativamente os níveis plasmáticos de propifenazona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Saridon® é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes; alergia as pirazolonas ou compostos relacionados (hipersensibilidade a fenazona, propifenazona, aminofenazona e produtos contendo metamizol/dipirona); alergia a produtos que contenham fenilbutazona; conhecida hipersensibilidade ao paracetamol, ácido acetilsalicílico ou alergia comprovada à cafeína.

Saridon® é contraindicado para indivíduos com porfiria aguda e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

Atenção especial deve ser considerada (diminuição/espaçamento das doses) nos seguintes casos:

- alteração da função hepática (por exemplo: abuso crônico de álcool ou hepatites);
- alteração da função renal;
- Síndrome de Gilbert (icterícia benigna intermitente secundária a deficiência de glucoronil transferase);
- disfunção hematopoiética.

Estudos em animais com paracetamol ou propifenazona não demonstraram evidências de efeitos teratogênicos. Saridon® não deve ser utilizado durante a gestação, especialmente nos três primeiros meses, nas últimas seis semanas de gravidez e durante a amamentação.

Especial precaução é necessária nos indivíduos com asma, rinite ou urticária crônica, especialmente naqueles com hipersensibilidade a outros agentes anti-inflamatórios. “Não use outro produto que contenha paracetamol.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Saridon® não deve ser administrado por mais de uma semana ou em doses superiores às recomendadas exceto sob supervisão médica.

Saridon® não deve ser administrado em concomitância com outros produtos que contenham paracetamol.

O uso contínuo de analgésicos para o tratamento da cefaleia pode levar a cefaleia crônica.

O uso regular de Saridon® por períodos prolongados, por indivíduos tratados com anticoagulantes orais deve ser conduzido sob supervisão médica.

O uso prolongado de analgésicos que contenham paracetamol pode provocar efeito dose-cumulativo, e em raras situações levar a nefropatia analgésica e insuficiência renal irreversível.

Saridon® deve ser utilizado com cautela em pacientes com dor nas costas crônica, problemas cardiovasculares como hipertensão e arritmias, e com úlceras ou predisposições a perfuração gastrintestinal.

Gravidez e lactação

Estudos em animais com paracetamol ou propifenazona não demonstraram evidências de efeitos teratogênicos. Saridon® não é recomendado durante a gravidez, especialmente nos três primeiros meses e nas últimas seis semanas assim como durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez C : “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião – dentista.”

➤ **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Saridon® não deve ser utilizado por crianças e adolescentes menores de 18 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico, como a propantelina, podem diminuir a velocidade de reabsorção do paracetamol e retardar o início de ação. Ao acelerar o esvaziamento gástrico, como após o uso de metoclopramida, a velocidade de reabsorção é mais alta.

A eliminação deste medicamento pode ser prolongada, com um maior risco de toxicidade, quando associado ao cloranfenicol.

A cafeína é um antagonista de muitas substâncias sedativas como barbitúricos, anti-histamínicos, etc. A cafeína aumenta a taquicardia provocada por simpatomiméticos, tiroxina, etc. Sua interação com substâncias com amplo espectro de ação (benzodiazepínicos) pode se manifestar de diversas formas imprevisíveis.

Os anticoncepcionais orais, a cimetidina e o dissulfiram diminuem o metabolismo da cafeína, enquanto que os barbitúricos e o tabagismo aceleram o metabolismo.

A cafeína aumenta a potência de substância como a efedrina.

A administração simultânea de alguns inibidores da girase pode prolongar a eliminação da cafeína e de seu metabólito paraxantina.

A cafeína pode reduzir a eliminação da teofilina.

O citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é conhecido como a principal enzima envolvida no metabolismo da cafeína. Portanto, a cafeína tem um alto potencial de interação com as substâncias que são substrato para CYP1A2.

O uso concomitante de cafeína com antiarrítmicos pode reduzir a eliminação da cafeína. Há relatos de que a fluvoxamina (antidepressivo) reduz significativamente a depuração e prolonga a meia-vida de eliminação da cafeína.

A frequência de neutropenia é maior quando o paracetamol e a zidovudina (AZT) são administrados simultaneamente, portanto, Saridon® deve ser utilizado somente sob recomendação médica nestes casos.

O uso concomitante com drogas que estimulam a atividade hepática como alguns hipnóticos, antiepilepticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e rifampicina pode potencializar a

toxicidade hepática do paracetamol. O abuso de álcool associado ao paracetamol, mesmo em doses terapêuticas, pode resultar em danos hepáticos.

O paracetamol (ou seus metabólitos) interfere com as enzimas da vitamina K envolvidas na síntese dos fatores de coagulação. Interações entre o paracetamol, varfarina ou derivados cumarínicos podem levar a uma elevação dos níveis normais e levar a um risco de sangramento. Pacientes em uso de anticoagulantes orais não devem, portanto, fazer uso do paracetamol por períodos prolongados sem supervisão médica.

O triptipetron, granisetron, antagonista da 5-hidroxitriptamina tipo 3, podem inibir totalmente o efeito analgésico do paracetamol através de uma interação farmacodinâmica.

É melhor evitar a terapia concomitante com mais medicamentos para o alivio da dor. Existem pequenas evidências do benefício extra para o paciente e, a incidência de reações adversas geralmente é aditiva.

O uso concomitante de Saridon® com bebidas ou outros medicamentos que contenham cafeína deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Saridon® apresenta-se na forma de comprimidos brancos, biplanar e sem odor.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: Tomar de um a dois comprimidos a cada oito horas. A posologia diária não pode ultrapassar 3 vezes ao dia.

O comprimido deve ser tomado com água ou outro líquido.

Saridon® não deve ser administrado por mais de uma semana ou em doses superiores às recomendadas exceto sob supervisão médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Relatos isolados de crises de asma e choque anafilático associados ao uso de preparações contendo a associação propifenazona e paracetamol foram reportados.

Reações alérgicas (*rash cutâneo, urticária*) têm sido ocasionalmente relatadas após a administração de Saridon®. Muito raramente reações de hipersensibilidade, como prurido, eritema, urticária, angioedema, dispneia ou asma foram reportadas, com relatos isolados de reações anafilactoides. Há relatos de casos isolados de trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e pancitopenia associadas ao uso de paracetamol e propifenazona.

Há relatos na literatura científica de que desordens psiquiátricas podem ocorrer, devido à cafeína e, a qual em altas doses (acima de 250 mg/dia), pode produzir desordens nervosas. A suspensão do uso de cafeína pode provocar cefaleia (cefaleia de rebote). Desta forma, as reações adversas mais importantes podem ser classificadas por ordem de gravidade:

Casos não graves: prurido, eritema e urticária

Casos graves: angioedema

Casos muito graves: dispneia, asma, reações anafilactoides, choque anafilático, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e pancitopenia.

Bayer



Science for a Better Life

“Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose de intoxicação por paracetamol aparecem frequentemente dentro de 24 a 48 horas, mas podem se estender além desse período. A intoxicação é mais provável de acontecer na presença de álcool. Pode ocorrer lesão hepática (necrose hepatocelular) e alteração da função hepática, progredindo até coma hepático.

As manifestações clínicas do dano hepático podem não ocorrer até 2 a 4 dias após a superdose.

Recomenda-se a lavagem gástrica dentro de seis horas após intoxicação por paracetamol. Os efeitos citotóxicos podem ser minimizados pela administração endovenosa de compostos sulfidrilas como cisteamina ou N-acetilcisteína, se possível dentro de oito horas após a ingestão da superdose.

Casos isolados de falência renal foram relatados após superdose de paracetamol.

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

MS – 1.7056.0050

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer S.A. – Pilar - Pcia. de Buenos Aires – Argentina

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro

04779-900 - São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

SAC 0800 723 1010

sac@bayer.com

www.bayerconsumer.com.br

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



VE0114



Anexo B

Histórico de alteração para a bula Bula Profissional de Saúde