



paracetamol

Suspensão Oral 100mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



paracetamol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

paracetamol Bebê: Suspensão Oral 100mg/mL

Embalagem contendo 01 frasco com 15mL + seringa dosadora.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão oral 100mg contém:

paracetamol.....100mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: benzoato de sódio, propilparabeno, glicerina, goma xantana, propilenoglicol, celulose microcristalina + carmelose sódica, sucralose, ácido cítrico, corante vermelho de ponceau, aroma de framboesa, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato de sódio, glicerina e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esse medicamento é indicado para bebês, para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente e dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de dose única, duplo-cego, controlado com placebo (n = 39), avaliou a eficácia de paracetamol 15mg/kg (n = 38) e um comparativo (n = 39), em crianças de 2 a 12 anos de idade sentindo dor de garganta aguda. Após 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas (2 horas no consultório do pediatra, seguidas por 4 horas em casa) a intensidade da dor foi medida por um "pain thermometer" e o alívio com uma escala de dor de faces. As crianças, pais e pediatras avaliaram ambos os fármacos como significativamente efetivos comparados com placebo (p < 0,05) e também houve uma redução significativa da temperatura.¹

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, foi avaliada a atividade antipirética do paracetamol e um comparativo. 116 crianças de ambos os sexos, com idade de $4,1 \pm 2,6$ anos, com febre relacionada a uma doença infecciosa e com temperatura média de $39^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, foram tratadas com dose única de $9,8 \pm 1,9\text{mg/kg}$ de paracetamol ou do comparativo. A temperatura retal foi monitorada durante 6 horas. As análises estatísticas dos resultados confirmaram que ambas as drogas foram equivalentes nos seguintes critérios: (1) tempo

decorrido entre a administração e a menor temperatura obtida: $3,65 \pm 1,47$ horas para o paracetamol e $3,61 \pm 1,34$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,48; +0,56); (2) grau de diminuição da temperatura: $1,50^{\circ}\text{C} \pm 0,61^{\circ}\text{C}$ para o paracetamol e $1,65^{\circ}\text{C} \pm 0,80^{\circ}\text{C}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,41; +0,11); (3) taxa da diminuição da temperatura: $0,51^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C/h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^{\circ}\text{C/h}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,45; +0,55); (4) permanência da temperatura abaixo de $38,5^{\circ}\text{C}$: $3,84 \pm 1,22$ horas para o paracetamol e $3,79 \pm 1,33$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,14; +0,12).²

Referências Bibliográficas

1. Schachtel B.P., ThodenW.R. a Placebo-Controlled Model for Assaying Systemic Analgesics in Children. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 53 (5): 593-601.
2. Vauzelle-Kervroeden F., et al. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatr. 1997; 131 (5): 683-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol, substância ativa 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 por meio 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.

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 99%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 14,8 a 17,6mcg/mL para uma dose única de 1.000 mg.

As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1.000 mg a cada 6 horas, variam de 17,6 a 18,2mcg/mL. Com base em informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos patrocinados pela companhia, com 59 crianças, de idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para a concentração plasmática máxima de $12,08 \pm 3,92\mu\text{g/mL}$, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) com uma dose de 12.5mg/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 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 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: A meia vida de eliminação do paracetamol é 1 a 3,5 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

O **paracetamol Bebê** não deve ser administrado a 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 hipersensibilidade.

Uso com álcool: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de **paracetamol Bebê**, embora relatos desse 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, com 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 (4.000mg 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 4.000mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, ou 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 4g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15g a 56g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas, não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças saudáveis. Um 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, apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tóxicos derivados da glutatona é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias: Não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetil-p-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutatona ou se liga às

proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com lesão 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.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

O paracetamol nas doses terapêuticas não foi associado à irritação gastrointestinal.

O paracetamol Bebê é uma preparação adequada apenas para uso pediátrico.

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. Em relação a flucloxacilina, foi relatada acidose metabólica com hiato aniônico elevada por ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Os pacientes relatados como de maior risco são mulheres idosas com doenças subjacentes, como sepse, anormalidade da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhora após interromper um ou ambos os medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: Suspensão de cor rosa a avermelhada com sabor e aroma de framboesa.

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.

Agite o frasco antes de abrir.

Encaixar a seringa dosadora no adaptador do frasco. Encher a seringa dosadora até o nível correspondente em kg (peso do bebê) ou em mL.

Colocar vagarosamente o líquido dentro da boca do bebê, entre a gengiva e o lado interno da bochecha.

A dose diária total de paracetamol não deve exceder tanto a dose de 75mg/kg quanto 4.000mg no período de 24 horas.

Crianças abaixo de 12 anos: a dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15mg/kg/dose, com intervalos de 4-6 horas entre cada administração. Não exceda 5 administrações (aproximadamente 50-75mg/kg), em um período de 24 horas. Para crianças abaixo de 11kg ou 2 anos, consulte o médico antes do uso.

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

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

-paracetamol Bebê Suspensão Oral Concentrada:

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

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 Bebê**, 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 e erupção fixa medicamentosa.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15g.

Uma superdose aguda de menos que 150mg/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 – 200mg/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 a insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- 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, razão de normatização internacional (RNI ou INR) aumentada, tempo de protrombina prolongado, fosfatase aumentada e ácido láctico 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 a superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:

- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia e anemia hemolítica (em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase);
- 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: lesão 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.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0759

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



**LABORATÓRIO TEUTO
BRASILEIRO S/A.**
CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira



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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/01/2022	0232271/22-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	18/01/2022	0232271/22-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	18/01/2022	Versão inicial	VPS	- 100mg/mL susp or ct fr x 15mL.
26/04/2022	2536472/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2022	2536472/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2022	Revisão de todos os tópicos da bula	VPS	- 100mg/mL susp or ct fr x 15mL.



paracetamol

Suspensão Oral 32mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



paracetamol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

paracetamol Criança: Suspensão Oral 32mg/mL
Embalagem contendo 01 frasco com 60mL + copo medida.

USO ORAL USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão oral contém:

paracetamol.....32mg
Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: benzoato de sódio, propilparabeno, glicerina, goma xantana, propilenoglicol, celulose microcristalina + carmelose sódica, sucralose, ácido cítrico, corante vermelho de ponceau, aroma de framboesa, sorbitol, sacarose e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esse medicamento é indicado para crianças, para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente e dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de dose única, duplo-cego, controlado com placebo (n = 39), avaliou a eficácia de paracetamol 15mg/kg (n = 38) e um comparativo (n = 39), em crianças de 2 a 12 anos de idade sentindo dor de garganta aguda. Após 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas (2 horas no consultório do pediatra, seguidas por 4 horas em casa) a intensidade da dor foi medida por um “pain thermometer” e o alívio com uma escala de dor de faces. As crianças, pais e pediatras avaliaram ambos os fármacos como significativamente efetivos comparados com placebo (p < 0,05) e também houve uma redução significativa da temperatura.¹

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, foi avaliada a atividade antipirética do paracetamol e um comparativo. 116 crianças de ambos os sexos, com idade de $4,1 \pm 2,6$ anos, com febre relacionada a uma doença infecciosa e com temperatura média de $39^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, foram tratadas com dose única de $9,8 \pm 1,9\text{mg/kg}$ de paracetamol ou do comparativo. A temperatura retal foi monitorada durante 6 horas. As análises estatísticas dos resultados confirmaram que ambas as drogas foram equivalentes nos seguintes critérios: (1) tempo decorrido entre a administração e a menor temperatura obtida: $3,65 \pm 1,47$ horas para o

paracetamol e $3,61 \pm 1,34$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,48; +0,56); (2) grau de diminuição da temperatura: $1,50^{\circ}\text{C} \pm 0,61^{\circ}\text{C}$ para o paracetamol e $1,65^{\circ}\text{C} \pm 0,80^{\circ}\text{C}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,41; +0,11); (3) taxa da diminuição da temperatura: $0,51^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C/h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^{\circ}\text{C/h}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,45; +0,55); (4) permanência da temperatura abaixo de $38,5^{\circ}\text{C}$: $3,84 \pm 1,22$ horas para o paracetamol e $3,79 \pm 1,33$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,14; +0,12).²

Referências Bibliográficas

1. Schachtel B.P., Thoden W.R. a Placebo-Controlled Model for Assaying Systemic Analgesics in Children. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 53 (5): 593-601.
2. Vauzelle-Kervroeden F., et al. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatr. 1997; 131 (5): 683-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol, substância ativa 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 por meio 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.

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 99%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 14,8 a 17,6mcg/mL para uma dose única de 1.000 mg.

As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1.000 mg a cada 6 horas, variam de 17,6 a 18,2mcg/mL. Com base em informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos patrocinados pela companhia, com 59 crianças, de idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para a concentração plasmática máxima de $12,08 \pm 3,92\mu\text{g/mL}$, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) com uma dose de 12.5mg/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 glutatona para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida in vivo parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados 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 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: A meia vida de eliminação do paracetamol é 1 a 3,5 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

O paracetamol Criança não deve ser administrado a 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 hipersensibilidade.

Uso com álcool: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de **paracetamol Criança**, embora relatos desse 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, com 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 (4.000mg 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 4.000mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, ou 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 4g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15g a 56g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas. Não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças saudáveis. Um 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, 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 (4g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias: Não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetil-p-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutathione ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser

utilizado em pacientes com lesão 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.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

O paracetamol nas doses terapêuticas não foi associado à irritação gastrointestinal.

O paracetamol Criança é uma preparação adequada apenas para uso pediátrico.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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. Em relação a flucloxacilina, foi relatada acidose metabólica com hiato aniônico elevada por ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Os pacientes relatados como de maior risco são mulheres idosas com doenças subjacentes, como sepse, anormalidade da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhora após interromper um ou ambos os medicamentos.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: Suspensão de cor rosa a avermelhada com sabor e aroma de framboesa.

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.

-paracetamol Criança: Para utilizar o copo-medida, encher até o nível correspondente em mL.

A dose diária total de paracetamol não deve exceder tanto a dose de 75mg/kg quanto 4.000mg no período de 24 horas.

Crianças abaixo de 12 anos: a dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15mg/kg/dose, com intervalos de 4-6 horas entre cada administração. Não exceda 5 administrações (aproximadamente 50-75mg/kg), em um período de 24 horas. Para crianças abaixo de 11kg ou 2 anos, consulte o médico antes do uso.

-paracetamol Criança: para uma posologia correta, administre a dose do medicamento de acordo com o peso da criança e o volume (mL) correspondente indicado no copo de medida.

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

-paracetamol Criança Suspensão Oral 32mg/mL

Peso (kg)	Dose (mL)
11-15	5
16-21	7,5
22-26	10
27-31	12,5
32-43	15
Para crianças abaixo de 11kg ou 2 anos, consulte seu médico.	

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 Criança**, 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 e erupção fixa medicamentosa.

Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminases 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15g.

Uma superdose aguda de menos que 150mg/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 – 200mg/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 a insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- 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, razão de normatização internacional (RNI ou INR) aumentada, tempo de protrombina prolongado, fosfatase aumentada e ácido láctico 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 a superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:

- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia e anemia hemolítica (em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase);
- 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: lesão 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.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0759

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/01/2023	-	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	16/01/2023	-	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	16/01/2023	Versão inicial	VPS	-32mg/mL susp or ct fr x 60mL.