



Uma empresa do Grupo Lupin

# **TYLAFLEX<sup>®</sup>**

## **paracetamol**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

**Comprimido**  
**750 mg**

**TYLAFLEX®**  
paracetamol

Comprimido

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome Genérico:** paracetamol

**Forma Farmacêutica e Apresentação (ões):**

Comprimidos de 750 mg em embalagem contendo 200 comprimidos.

**VIA ORAL**

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

**Composição:**

Cada comprimido contém 750 mg de paracetamol.

Excipientes: povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e ácido esteárico.

## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado 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 dismenorria.

### 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.<sup>1</sup>

Um estudo duplo-cego, randomizado, de dose única, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol 1000 mg em um comparativo com 455 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, apresentando dor de cabeça por contração muscular. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 4 horas após a administração da medicação. Para ambas as variáveis, intensidade da dor e alívio da dor, o paracetamol foi significativamente superior ao placebo ( $p < 0,01$ ).<sup>2</sup> 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 ( $p < 0,02$ ).<sup>3</sup>

#### Referências bibliográficas

1. Pernerstorfer T., Schmid R, 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. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension type headache. *J. Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1120-1125.
3. 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, substância ativa do Tylaflex®, 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.

### 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 17,6 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 17,6 a 18,2 mcg/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  $12.08 \pm 3.92$  ug/mL, sendo obtida com o tempo de  $51 \pm 39$  min (média 35min) com uma dose de 12.5 mg/kg.

**Efeito dos alimentos:** A absorção de Tylaflex® 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 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

Tylaflex® 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 Tylaflex®, 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, 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 (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, 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 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. Um 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, apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tióis derivados da glutatona 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-benzoquinona, 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.

**Uso em idosos:** Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de Tylaflex® por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste de dose neste grupo etário.

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

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

## **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 (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 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:**

Comprimido oblongo, não sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

**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. 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: Tylaflex® 750 mg:** 1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000 mg (5 comprimidos de Tylaflex® 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (1 comprimido de Tylaflex® 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 deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas após o início da comercialização de Tylaflex®, 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 caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes ( $\geq 12$  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 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, fosfatasemia 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: > 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, 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 gastrointestinais: pancreatite e hemorragia gastrointestinal;
- 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.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

M.S. nº. 1.0917.0061

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF-MG nº. 10.681

**Registrado por:**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201

Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

**Fabricado por:**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Fernando Lamarca, 255

Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

[www.medquimica.ind.br](http://www.medquimica.ind.br)

[sac@medquimica.com](mailto:sac@medquimica.com)

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



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
24/09/2013	0807539/13-5	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto deBula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 - 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
23/04/2014	0308281/14-4	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto deBula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Notificação inicial de bula contemplando os itens mencionados, de acordo coma RDC 47/2009: Para que este medicamento é Indicado? Como esse medicamento funciona? Quando não devo usar este Medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo Posso guardar este medicamento?	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE.</b>	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE.</b> 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Comprimido</b> Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com hepatopatias e nefropatias que haviam sido retiradas erroneamente da versão anterior de bula	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200
19/12/2014	1139184/14-7	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
09/12/2016	2582269/16-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							- 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
17/01/2017	0083901/17-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
22/01/2018	0154050/18-5	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com diabetes	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
12/03/2018	0268109/18-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? E <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML



Uma empresa do Grupo Lupin

27/12/2019	3587622/19-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
13/04/2021	1413507/21-8	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR <b>III- DIZERES LEGAIS</b>  <b>Comprimido</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS <b>III- DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML



Uma empresa do Grupo Lupin

19/04/2022	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  Ajustes para padronização do layout e correções ortográficas em todo conteúdo da bula, tanto na versão para o paciente, quanto na versão para o profissional de saúde.	VP/VPS	- 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200
------------	---	---	----	----	----	----	--	--------	---

**TYLAFLEX<sup>®</sup>**  
paracetamol

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Comprimido 500 mg e 750 mg

## **TYLAFLEX®**

paracetamol  
comprimido

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

#### **Nome genérico:**

paracetamol

#### **Forma Farmacêutica e Apresentações:**

Comprimido de 500 mg em embalagem múltipla com 500 comprimidos (125 BL x 4).

Comprimido de 750 mg em embalagem múltipla com 200 comprimidos (50 BL x 4)

#### **VIA ORAL**

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

#### **Composição:**

TYLAFLEX® 500 mg:

Cada comprimido contém 500 mg de paracetamol.

Excipientes: povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e ácido esteárico.

TYLAFLEX® 750 mg:

Cada comprimido contém 750 mg de paracetamol.

Excipientes: povidona, amido, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e ácido esteárico.

### **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE 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.

#### **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 °C ± 0,2 °C no grupo tratado com placebo, 37,6 °C ± 0,2 °C no grupo do paracetamol (p = 0,001 versus placebo), e 38,6 °C ± 0,2 °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.<sup>1</sup>

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).<sup>2</sup>

#### **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 Tylaflex®, 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  $12.08 \pm 3.92$  ug/ml, sendo obtida com o tempo de  $51 \pm 39$  min (média 35min) através de uma dose de 12.5 mg/kg.

**Efeito dos alimentos:** A absorção de Tylaflex® 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 glutationa 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 glutationa são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos saudáveis, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos saudáveis e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Tylaflex® 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 Tylaflex® 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.

**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 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 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 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 tóxicos derivados da glutatona 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 glutatona ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

**Uso em idosos:** Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de Tylaflex® Gotas 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

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

### Aspecto Físico

Tylaflex® 500 mg: comprimido circular, plano, chanfrado, não sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

Tylaflex® 750 mg: comprimido oblongo, de cor branca, não sulcado, isento de material estranho.

**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

Uso oral. 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:** Tylaflex® 500 mg: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia.

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

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000 mg (8 comprimidos de Tylaflex® 500mg ou 5 comprimidos de Tylaflex® 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (2 comprimidos de Tylaflex® 500 mg ou 1 comprimido de Tylaflex® 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 Tylaflex®, 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 caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes ( $\geq$  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: perda de apetite, 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 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, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfatasemia 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 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 e 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: 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.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

M.S. nº. 1.0917.0061

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior CRF-MG nº. 10.681

#### **Registrado por:**

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora (MG)

CNPJ: 17.875.154/0001-20

#### **Fabricado por:**

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora (MG)

CNPJ: 17.875.154/0003-91

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

[www.medquimica.ind.br](http://www.medquimica.ind.br)

[sac@medquimica.com](mailto:sac@medquimica.com)



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de provação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2013	0807539/13-5	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 - 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
23/04/2014	0308281/14-4	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Notificação inicial de bula contemplando os itens mencionados, de acordo com a RDC 47/2009: Para que este medicamento é Indicado? Como esse medicamento funciona? Quando não devo usar este Medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo Posso guardar este medicamento?	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE.</b>	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					6. Como devo usar este medicamento?  <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE.</b> 8. Posologia e modo De usar		
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Comprimido</b> Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com hepatopatias e nefropatias que haviam sido retiradas erroneamente da versão anterior de bula	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200
19/12/2014	1139184/14-7	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento? 6. Como Devo Usar Este Medicamento? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar.	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
09/12/2016	2582269/16-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							- 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
17/01/2017	0083901/17-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
22/01/2018	0154050/18-5	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com diabetes	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
12/03/2018	0268109/18-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? E <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 6. Advertências e precauções 10. Superdose	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML

27/12/2019	3587622/19-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VP	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
13/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar <b>III- DIZERES LEGAIS</b>  <b>Comprimido</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 9. Reações adversas  <b>III- DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML

**TYLAFLEX<sup>®</sup>**  
paracetamol

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Solução Oral (Gotas) 200 mg/mL



**TYLAFLEX®**

paracetamol

solução oral (gotas)

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome genérico:**

paracetamol

**Forma Farmacêutica e Apresentações:**

- Solução oral gotas 200 mg/mL em frasco plástico com 15 mL.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**Composição:**

Cada mL (14 a 16 gotas) contém 200 mg de paracetamol (12,5 a 14,2 mg/gota)

Veículos: ácido cítrico; aroma natural de laranja; benzoato de sódio; ciclamato de sódio; corante amarelo crepúsculo; metabissulfito de sódio; macrogol; sacarina sódica di-hidratada; água purificada.

## **II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE 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 dismenorria.

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 ( $p < 0,02$ ).<sup>1</sup>

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  $39 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , 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:  $1,50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,61 \text{ }^\circ\text{C}$  para o paracetamol e  $1,65 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,80 \text{ }^\circ\text{C}$  para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,41; +0,11); (3) taxa da diminuição da temperatura:  $0,51 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,38 \text{ }^\circ\text{C/h}$  para o paracetamol e  $0,52 \pm 0,32 \text{ }^\circ\text{C/h}$  para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,45; +0,55); (4) permanência da temperatura abaixo de  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ :  $3,84 \pm 1,22$  horas para o paracetamol e  $3,79 \pm 1,33$  horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,14; +0,12).<sup>2</sup>

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

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Tylaflex® gotas 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.

**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 Tylaflex® 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. Tylaflex® 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 4g 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 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 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 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 glutatona ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

**Uso em idosos:** Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de Tylaflex® Gotas por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

**Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Não use outro produto que contenha paracetamol.**

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

## 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.

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

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

### Aspecto Físico

Líquido límpido, de coloração alaranjada, de odor característico.

**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

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

1. Retirar a tampa do frasco.
2. Inclinar o frasco a 90° (posição vertical).
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:** 40 a 70 gotas a cada 4 a 6 horas, sem ultrapassar 70 gotas (1.000 mg) por administração e 280 gotas (4.000 mg) por dia.

**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 Tylaflex® gotas, 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 caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## 10. 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 ( $\geq 12$  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: perda de apetite, 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 a 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 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, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfatasemia 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 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 e trombocitopenia e anemia hemolítica (em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogensae);
- 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.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

M.S. nº. 1.0917.0061

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF-MG nº. 10.681

#### **Registrado por:**

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora (MG)

CNPJ: 17.875.154/0001-20

#### **Fabricado por:**

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora (MG)

CNPJ: 17.875.154/0003-91

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

[www.medquimica.ind.br](http://www.medquimica.ind.br)

[sac@medquimica.com](mailto:sac@medquimica.com)



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de provação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2013	0807539/13-5	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 - 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
23/04/2014	0308281/14-4	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Notificação inicial de bula contemplando os itens mencionados, de acordo com a RDC 47/2009: Para que este medicamento é Indicado? Como esse medicamento funciona? Quando não devo usar este Medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo Posso guardar este medicamento?	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE.</b>	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					6. Como devo usar este medicamento?  <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE.</b> 8. Posologia e modo De usar		
06/11/2014	1001738/14-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Comprimido</b> Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com hepatopatias e nefropatias que haviam sido retiradas erroneamente da versão anterior de bula	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200
19/12/2014	1139184/14-7	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento? 6. Como Devo Usar Este Medicamento? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar.	VP/VPS	- 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
09/12/2016	2582269/16-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							- 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
17/01/2017	0083901/17-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>III – DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
22/01/2018	0154050/18-5	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de Informações de advertências e precauções a respeito de uso em pacientes com diabetes	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
12/03/2018	0268109/18-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? E <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 6. Advertências e precauções 10. Superdose	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML

27/12/2019	3587622/19-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VP	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML
13/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>Solução oral</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas <b>III- DIZERES LEGAIS</b>  <b>Comprimido</b> <b>II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> 9. Reações adversas <b>III- DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	- 500 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 12 - 750 MG COM CT BL AL PLAS AMB LAR X 200 200 MG/ML SOL OR CT FR PLAS GOT X 15 ML