

**paracetamol + cafeína**

**LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**Comprimido revestido**

**500 mg + 65 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

paracetamol + cafeína

“Medicamento Genérico, Lei n.º. 9.787, de 1999”

## APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg de paracetamol + 65 mg de cafeína. Embalagem contendo 20, 120\* ou 200\* unidades.

\*Embalagem hospitalar

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

paracetamol.....500,0 mg

cafeína.....65 mg

excipiente\* q.s.p.....1 com rev

\*celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio, povidona, amidoglicolato de sódio, amido pre-gelatinizado, ácido esteárico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O paracetamol + cafeína é indicado em para o alívio sintomático de dores de cabeça, sendo também útil 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 dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo em 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4 mg/kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de  $38,5^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  no grupo tratado com placebo,  $37,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  no grupo do paracetamol ( $p = 0,001$  versus placebo), e  $38,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  no grupo tratado com o fármaco comparativo ( $p = 0,001$  versus paracetamol;  $p = 0,570$  versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior.<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>

Nos anos 80 uma análise de 30 estudos referentes a cefaleias e dores pós-operatórias, sugeriu um aumento de eficácia analgésica em associações contendo 65 mg de cafeína<sup>3</sup>. Uma análise mais recente examinou diversas doses de combinações de cafeína a analgésicos<sup>4</sup>. No caso do paracetamol, dezesseis combinações com a cafeína foram analisadas sendo que foram utilizadas doses de 100, 178, 316 e 562 mg/kg de paracetamol todas combinadas com doses de 10, 18, 32, 56 mg/kg de cafeína. A antinocicepção foi aumentada em dose moderada, 316 mg/kg de paracetamol e 32 mg/kg de cafeína por dia<sup>5</sup>. Sendo comprovado o aumento da absorção e do tempo de ação do paracetamol se administrado concomitantemente a cafeína, explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrointestinal<sup>6</sup>.

### Referência bibliográfica

1. Pernerstorfer T., et al. Acetaminophen has Greater Antipyretic Efficacy than Aspirin in Endotoxemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66 (1): 51-7.

2. Mehlich D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. *Clin. Ther.* 1984; 7 (1): 89-97.

3. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et AL. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68(5):457-67.

4. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-18.

5. Granados-Soto V, Casteñeda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potential of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42(2):67-72.

6. Renner B, Clarke G, Grattan T et AL. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. J Clin Pharmacol, 2007; 47(6):715-26.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O paracetamol 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. Estudos com doses únicas (12,5 mg/Kg) de paracetamol, em crianças febris, demonstraram o início da redução da febre entre 15 e 30 minutos.

A cafeína é um derivado da metilxantina o qual, provavelmente, possui suas ações farmacológicas através do antagonismo dos receptores de adenosina. Metilxantinas, como classe, são ativas tanto centralmente quanto periféricamente, mas, a cafeína, especialmente, é conhecida por produzir efeitos marcantes no sistema nervoso central. O antagonismo de receptores de adenosina resulta em broncodilatação, liberação de noradrenalina sendo também responsável pelo efeito psicomotor estimulante da cafeína. Esses efeitos estimulantes no SNC envolvem a habilidade da cafeína em agir como um adjuvante analgésico.

Em altas concentrações, as metilxantinas, incluindo a cafeína, também inibem a enzima fosfodiesterase, aumentando os níveis intracelular de cAMP.

A associação de cafeína e paracetamol promove ação mais acelerada e eficaz do analgésico.

#### Propriedades farmacocinéticas

Foi demonstrado que a combinação de cafeína aumenta a absorção de paracetamol. O mecanismo pode ser relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gastrointestinal induzido pela cafeína ou a diminuição da depuração de paracetamol. Uma metanálise da literatura não demonstrou o risco da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em doses controladas, de cafeína e paracetamol combinados, em humanos.

#### paracetamol

**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 realizados 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 35 min) com uma dose de 12,5 mg/kg.

**Efeito dos alimentos:** a absorção de paracetamol + cafeína 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 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 4 g por dia induz glucuronidação (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.

#### **cafeína**

**Absorção:** a cafeína é completa e rapidamente absorvida, no trato gastrointestinal, após a administração oral, tendo essencialmente 100% de biodisponibilidade em adultos normais em jejum. Geralmente, a concentração plasmática máxima pode ser esperada para ocorrer entre 30 a 60 minutos. O consumo de café, contendo 100 mg de cafeína, produziu uma notável concentração plasmática em 5 minutos com a concentração plasmática máxima de 1,5 a 1,8 mcg/mL, ocorrendo entre 50 e 75 minutos após a administração. A absorção de cafeína não parece ser substancialmente alterada pela dose.

**Efeito dos alimentos:** a presença de alimento no intestino diminui a absorção de cafeína.

**Distribuição:** a cafeína se distribui amplamente pelo corpo, e, devido a sua natureza hidrofóbica, atravessa as membranas biológicas. A cafeína atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta. O volume de distribuição é 0.6 L/Kg com 36% ligados a proteínas.

**Metabolismo:** a cafeína é metabolizada por demetilação no fígado, primeiramente pela CYP1A2, em um processo saturado e dose-dependente. O maior metabolito desse processo é a paraxantina, formado através de 3 demetilações, o qual representa 84% do processo de demetilação da cafeína. Os outros metabolitos formados por esses processos são: teobromina (12%) e teofilina (4%). Paraxantina é, subsequentemente, metabolizada por um processo com múltiplos passos até metilurato, com a xantina oxidase responsável pelo último passo. Pequenas quantidades de cafeína são metabolizadas a ácido 1,3,7-trimetilurato e 6-amino-5-[N-formilmetilamino]-1,3-dimetiluracil.

**Eliminação:** os metabolitos da cafeína e pequenas quantidades de cafeína são excretados pela urina. A meia vida de eliminação da cafeína varia entre 3 e 7 horas em adultos. Não foi encontrada diferença significativa entre a meia-vida de eliminação entre jovens e idosos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O paracetamol + cafeína não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer componente de sua fórmula.

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Este produto deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

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 + cafeína, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de paracetamol frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente. Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, nos quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos. Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

**Alerta sobre a cafeína:** a dose recomendada deste produto contém a mesma quantia de cafeína que uma xícara de café. Limite o uso de medicamentos, alimentos ou bebidas contendo cafeína enquanto esteja sendo medicado com este produto,

porque o excesso de cafeína pode causar nervosismo, irritabilidade, insônia e, ocasionalmente, batimento cardíaco acelerado.

### **Gravidez (Categoria C) e Lactação**

Não existem estudos adequados e controlados para a combinação de cafeína e paracetamol na gravidez ou em lactentes. Esse produto não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactentes a não ser que o benefício do tratamento seja maior do que os possíveis riscos ao desenvolvimento do feto.

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

O consumo de cafeína em doses menores que 200 mg/dia em grávidas não representa risco mensurável ao feto. Com o uso moderado de cafeína, não foram relatadas associações com malformação congênita, aborto espontâneo, parto prematuro. A associação entre o consumo de cafeína pela gestante com baixo peso ao nascer da criança é indeterminada. A cafeína cruza a placenta, sendo os níveis sanguíneos e no tecido fetal similar aos níveis de cafeína no sangue da gestante. A cafeína é excretada no leite materno. 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.

**Alerta diante a habilidade de dirigir e operar máquinas:** Não é conhecido se a combinação de paracetamol e cafeína afetam a habilidade de dirigir e operar máquinas.

**Uso em idosos:** Até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de paracetamol + cafeína por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da 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**

### **paracetamol**

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.

### **cafeína**

Uma única dose, aguda, de cafeína demonstrou um aumento da excreção renal de lítio o que é provavelmente secundário ao aumento da excreção de sódio visto com o uso de cafeína. Adicionalmente, a descontinuação abrupta do uso crônico de cafeína foi associada ao aumento sérico na concentração de lítio.

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

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

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

**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.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido vermelho, oblongo e biconvexo.

**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. Adultos e crianças acima de 12 anos:** 2 comprimidos de 6 em 6 horas. Não exceder o total de 8 comprimidos, em doses fracionadas, em um período de 24 horas.

**Duração do tratamento:** depende do desaparecimento dos sintomas.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Raramente se observaram reações de hipersensibilidade, mas se isto ocorrer deve-se interromper a administração da droga. Não há estudos controlados com placebo suficientes para a combinação de paracetamol e cafeína.

Muito raramente, foram relatados os seguintes efeitos adversos: aumento das transaminases, reações anafiláticas, hipersensibilidade, insônia, tonturas, palpitações, taquicardia, erupções, erupções pruriginosas, urticaria e erupção fixa medicamentosa.

**Em casos 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 gastrointestinais: 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, fosfatemia 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:  $> 150$  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, anemia hemolítica (em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase);
- 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.

Os sintomas de superdose de cafeína aguda incluem: dor abdominal, rubor, calafrios, agitação, insônia, irritabilidade, perda de apetite, fraqueza, tremor, rigidez, vômitos, alteração do estado de consciência, hipertensão, seguido por hipotensão, taquicardia, taquipneia, diurese, febre, delírios, alucinações, hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia, acidose metabólica, convulsões, arritmias rabdomiólise, supraventriculares e ventriculares. Os sintomas da intoxicação crônica de cafeína incluem: irritabilidade, insônia, ansiedade e labilidade emocional.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS-1.6773.0232

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP- CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

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

**SAC**

**0800-050 06 00**

[www.legrandpharma.com.br](http://www.legrandpharma.com.br)



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2022.**

**bula-prof-656358-LEG-010222**

**Histórico de alteração para a bula**

| Dados da submissão eletrônica |                |  | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |   |
|-------------------------------|----------------|--|--|-------------------|--|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente            | Nº. expediente | Assunto  | Data do expediente                           | Nº. do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas  |
| 22/09/2014                    | 0800618/14-1   | (10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula                     | N/A  | N/A               | N/A  | N/A               | Não houve alteração no texto de bula.<br>Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.   | VP/VPS           | Comprimidos revestidos de 500mg + 65mg em embalagens contendo 20, 120 (embalagem hospitalar) e 200 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos. |
| 23/02/2016                    | 1291860/16-1   | (10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula             | N/A  | N/A               | N/A  | N/A               | Alteração dizeres legais e aspecto do comprimido   | VP/VPS           | Comprimidos revestidos de 500mg + 65mg em embalagens contendo 20, 120 (embalagem hospitalar) e 200 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos. |
| 29/06/2016                    | 1999612/16-8   | (10452) Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12   | 19/05/2016                                   | 1778785/16-8      | 10249-GENÉRICO - Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise | 20/06/2016        | DIZERES LEGAIS   | VP/VPS           | Comprimidos revestidos de 500mg + 65mg em embalagens contendo 20, 120 (embalagem hospitalar) e 200 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos. |
| 20/06/2018                    | 0493471/18-7   | (10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | N/A  | N/A               | N/A  | N/A               | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? | VP               | Comprimidos revestidos de 500mg + 65mg em embalagens contendo 20, 120 (embalagem hospitalar) e 200 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos. |



|            |              |   |     |     |     |     |   |               |  |
|------------|--------------|---|-----|-----|-----|-----|---|---------------|--|
|            |              |   |     |     |     |     | 4. CONTRAINDICAÇÕES<br>7. CUIDADOS DE<br>ARMAZENAMENTO DO<br>MEDICAMENTO<br>10. SUPERDOSE   | VPS           |  |
| 22/11/2019 | 3224432/19-1 | (10452) –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>alteração de<br>texto de bula–<br>RDC 60/12                            | N/A | N/A | N/A | N/A | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE<br>MEDICAMENTO PODE ME<br>CAUSAR?<br><br>9. REAÇÕES ADVERSAS   | VP<br>VPS     | Comprimidos revestidos de<br>500mg + 65mg em<br>embalagens contendo 20,<br>120* e 200* (*embalagem<br>hospitalar) comprimidos<br>revestidos.         |
| 15/04/2021 | 1444257/21-4 | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 9. REAÇÕES ADVERSAS   | VPS           | Comprimidos revestidos de<br>500mg + 65mg em<br>embalagens contendo 20,<br>120* e 200* (*embalagem<br>hospitalar) comprimidos<br>revestidos.         |
| -          | -            | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 4. O QUE DEVO SABER ANTES<br>DE USAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br>DIZERES LEGAIS<br><br>3.CARACTERÍSTICAS<br>FARMACOLÓGICAS<br>5.ADVERTÊNCIAS E<br>PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES<br>MEDICAMENTOSAS<br>DIZERES LEGAIS | VP<br><br>VPS | Comprimido revestido de 500<br>mg de paracetamol + 65 mg<br>de cafeína. Embalagem<br>contendo 20, 120* ou 200*<br>unidades.<br>*Embalagem hospitalar |