

Natulab

Tylemax Gotas

Natulab Laboratório SA.

Solução Oral

200 mg/mL



TYLEMAX

Paracetamol

APRESENTAÇÃO

Linha Farma: Solução Oral em frasco plástico opaco goteador com 10 e 15 mL, contendo 200mg/mL de paracetamol.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

paracetamol..... 200 mg

excipientes:*1 mL

*(benzoato de sódio, sacarina, corante amarelo, essência tutti frutti, polietilenoglicol, metabissulfito de sódio, ácido cítrico e água purificada).

INFORMAÇÃO 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 dismenorréia.

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 ($p < 0,02$).

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

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

Natulab

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

Eliminação: 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

TYLEMAX 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 **TYLEMAX** 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.

TYLEMAX 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.

Natulab

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 TYLEMAX Gotas por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste da dose neste grupo etário.

Não use com outro produto que contenha paracetamol.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TYLEMAX deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

Válido por 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.

TYLEMAX Gotas é uma solução límpida de cor amarela e aroma característico de tuti-fruti.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tylemax (gotas) – Solução Oral - 200 mg/mL:

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

1. Retirar a tampa do frasco.

Natulab

2. Inclinar o frasco a 90° (posição vertical), conforme a ilustração abaixo.
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 por dose. Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 ano, 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: 35 a 55 gotas, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária máxima de paracetamol é de 4000 mg (275 gotas) administrados em doses fracionadas, não excedendo a dose de 1000 mg/dose (55 gotas) com intervalos de 4 a 6 horas, no período de 24 horas.

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 TYLEMAX 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 casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

O

pode



paracetamol em
superdose maciça
causar
hepatotoxicidade em



alguns pacientes; portanto, o pronto atendimento médico é crítico mesmo se não houver sintomas ou sinais aparentes.

Em adultos e adolescentes (≥ 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 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 infreqüentes 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 seqüelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia;
- 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, fosfatemia aumentada e lactato sanguíneo aumentado.

Os seguintes eventos clínicos são seqüelas 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;
- 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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0003

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA n°3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, n°2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 7307370

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/11/2014.

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





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula21	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/08/2013	0723646/13-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2013	0723646/13-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2013	1º submissão no bulário eletrônico.	Bulas para o Paciente (VPS)	TYLEMAX Paracetamol Solução Oral
24/04/2015	0355112/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	0355112/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	2º submissão no bulário eletrônico, por preferência da empresa em separar as diferentes concentrações da bula para o Profissional de saúde.	Bulas para o Paciente (VPS)	TYLEMAX Paracetamol Solução Oral
12/02/2016	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2016	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2016	Apresentação.	Bulas para o Paciente (VPS)	TYLEMAX Paracetamol Solução Oral

Natulab

Tylemax Criança

Tylemax Baby

paracetamol

Natulab Laboratório SA.

Suspensão Oral

100 mg/mL

32 mg/mL



TYLEMAX

Paracetamol

APRESENTAÇÕES

TYLEMAX Baby - Linha Hospitalar: Sem apresentações comercializadas.

TYLEMAX Criança - Linha Hospitalar: Sem apresentações comercializadas.

USO PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

TYLEMAX Baby: Cada mL contém 100 mg de paracetamol.

Excipientes: paracetamol, ácido cítrico anidro, benzoato de sódio, glicerina, celulose microcristalina, sacarina sódica, aroma frutas vermelhas, corante vermelho ponceau, sorbitol 70%, goma xantana e água deionizada.

TYLEMAX Criança: Cada mL contém 32 mg de paracetamol.

Excipientes: ácido cítrico, benzoato de sódio, glicerol, celulose microcristalina/carboximetilcelulose, sacarina sódica, aroma de frutas vermelhas, aroma de tutti-frutti, corante vermelho ponceaux, sorbitol, goma xantana e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Estes medicamentos são indicados, em bebês e crianças, para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente e dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de dose única, duplo-cego, controlado com placebo (n = 39), avaliou a eficácia de paracetamol 15 mg/kg (n = 38) e um comparativo (n = 39), em crianças de 2 à 12 anos de idade sentindo dor de garganta aguda.



Após 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas (2 horas no consultório do pediatra, seguidas por 4 horas em casa) a intensidade da dor foi medida por um "pain thermometer" e o alívio com uma escala de dor de faces. As crianças, pais e pediatras avaliaram ambos os fármacos como significativamente efetivos comparados com placebo ($p < 0,05$) e também houve uma redução significativa da temperatura.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, foi avaliada a atividade antipirética do paracetamol e um comparativo. 116 crianças de ambos os sexos, com idade de $4,1 \pm 2,6$ anos, com febre relacionada a uma doença infecciosa e com temperatura média de $39^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, foram tratadas com dose única de $9,8 \pm 1,9$ mg/kg de paracetamol ou do comparativo. A temperatura retal foi monitorada durante 6 horas. As análises estatísticas dos resultados confirmaram que ambas as drogas foram equivalentes nos seguintes critérios: (1) tempo decorrido entre a administração e a menor temperatura obtida: $3,65 \pm 1,47$ horas para o paracetamol e $3,61 \pm 1,34$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,48; +0,56); (2) grau de diminuição da temperatura: $1,50^\circ\text{C} \pm 0,61^\circ\text{C}$ para o paracetamol e $1,65^\circ\text{C} \pm 0,80^\circ\text{C}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,41; +0,11); (3) taxa da diminuição da temperatura: $0,51^\circ\text{C} \pm 0,38^\circ\text{C/h}$ para o paracetamol e $0,52 \pm 0,32^\circ\text{C/h}$ para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,45; +0,55); (4) permanência da temperatura abaixo de $38,5^\circ\text{C}$: $3,84 \pm 1,22$ horas para o paracetamol e $3,79 \pm 1,33$ horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,14; +0,12).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol, substância ativa do **TYLEMAX**, 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. O paracetamol é um analgésico de ação central.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol de liberação imediata é rápido e quase completamente absorvido no trato gastrintestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção

Natulab

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 ± 3.92 ug/ml, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) através de uma dose de 12.5 mg/kg.

Efeito dos alimentos: A absorção é mais rápida em condições de jejum. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição: o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso. Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutathione para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida *in vivo* parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados microsossomais *in vitro*. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível *in vivo*. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutathione são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos saudáveis, mas um pouco



mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos sadios 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

TYLEMAX Baby e **TYLEMAX Criança** não devem ser administrados a pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.

Muito raramente, foram relatadas sérias reações cutâneas, tais como pustulose generalizada exantemática aguda, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes que receberam tratamento com paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas sérias e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Uso com álcool: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de **TYLEMAX Baby** e **TYLEMAX Criança**, 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 (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 e 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

Natulab

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. Um outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças saudáveis. Os pesquisadores concluíram que a glucoronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepato celular 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 glutathione 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.

TYLEMAX Baby e TYLEMAX Criança são preparações adequadas apenas para uso pediátrico.

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

TYLEMAX Baby e TYLEMAX Criança devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

Válido por 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.

TYLEMAX Baby e TYLEMAX Criança são suspensões de cor vermelha com sabor e aroma artificial de frutas.

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.

TYLEMAX Baby: Encaixar a seringa dosadora no adaptador do frasco. Encher a seringa dosadora até o nível correspondente ao peso (kg) do bebê. Colocar vagarosamente o líquido dentro da boca do bebê, entre a gengiva e o lado interno da bochecha.



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

INSTRUÇÕES PARA ABRIR E FECHAR O FRASCO:

Agite o frasco. Para abrir o frasco é preciso pressionar a tampa para baixo e girar ao mesmo tempo no sentido anti-horário, mantendo-a pressionada.

Para fechar, basta girar no sentido contrário ao de abertura sem apertar em demasia.

A dose diária total de paracetamol não deve exceder tanto a dose de 75mg/kg quanto 4000mg no período de 24 horas.

Crianças abaixo de 12 anos: a dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4-6 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, consulte o médico antes do uso.

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

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

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

TYLEMAX Baby Suspensão Oral Concentrada:

Peso (kg)	Dose (mL)
3	0,4
4	0,5
5	0,6
6	0,8
7	0,9
8	1,0
9	1,1
10	1,3
11	1,4
12	1,5
13	1,6
14	1,8
15	1,9
16	2,0
17	2,1
18	2,3



19	2,4
20	2,5
Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, consulte seu médico.	

TYLEMAX Criança Suspensão Oral:

Peso (kg)	Dose (mL)
11 - 15	0,5
16 - 21	7,5
22 - 26	10
27 - 31	12,5
32 - 43	15
Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, consulte seu médico.	

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer algumas reações adversas inesperadas. Caso ocorra uma rara reação de sensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado.

As reações adversas identificadas após o início da comercialização de **TYLEMAX Baby** e **TYLEMAX Criança**, com doses terapêuticas de paracetamol são:

Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema.

Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminase em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes (≥ 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 freqüentes (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 infreqüentes 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 seqüelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia;
- 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, fosfatase aumentada e lactato sanguíneo aumentado.

Os seguintes eventos clínicos são seqüelas 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:

Natulab

- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia e trombocitopenia;
- 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.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0003

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 7307370

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em
05/08/2014.**

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





Anexo B
Histórico de Alteração

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 ²¹	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	113806116-6	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	113806116-6	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	1º submissão no bulário eletrônico.	Bulas para o Paciente (VPS)	Suspensão Oral 100 mg/ml e 32 mg/ml
12/02/2016	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2016	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2016	Apresentação.	Bulas para o Paciente (VPS)	Suspensão Oral 100 mg/ml e 32 mg/ml