

1. Nome do medicamento

XUMADOL 1 g granulado efervescente

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada saqueta contém 1 g de paracetamol

Contém aspartamo e sódio: cada saqueta contém 15.00 mg e 235.23 mg de aspartamo e sódio, respetivamente.

Lista completa de excipientes , ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Granulado efervescente

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da dor de intensidade ligeira a moderada. Estados febris.

4.2. Posologia e modo de administração

Via oral

Dissolver o conteúdo de uma saqueta num copo de água antes da sua ingestão.

Adultos e crianças com mais de 15 anos: 1 saqueta (1 g de paracetamol) dissolvida num copo de água, 3 a 4 vezes por dia.

As tomas devem ser espaçadas de pelo menos 4 horas.

Dose máxima diária de 4 g (4 saquetas).

Insuficiência renal grave: Quando se administra paracetamol em caso de insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 ml/min.), recomenda-se que o intervalo entre 2 tomas seja, no mínimo, de 8 horas.

Insuficiência hepática: (Ver secção 4.3)

Idosos: Em doentes idosos observou-se um aumento da semivida de eliminação do paracetamol, pelo que se recomenda reduzir a dose do adulto em 25%.

Em alcoólicos crónicos não deve administrar-se mais de 2 g/dia de paracetamol.

4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida ao paracetamol ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com doenças hepáticas (com ou sem insuficiência hepática) ou hepatite viral (aumenta o risco de hepatotoxicidade).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Deve administrar-se paracetamol com precaução, evitando tratamentos prolongados em doentes com anemia, problemas cardíacos ou pulmonares ou com disfunção renal (neste último caso, o uso ocasional é aceitável, mas a administração prolongada de doses elevadas pode aumentar o risco de aparecimento de efeitos adversos renais).

Em caso de insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 ml/min), o intervalo entre 2 tomas, deverá ser no mínimo de 8 horas.

A utilização de paracetamol em doentes que consomem habitualmente álcool (três ou mais bebidas alcoólicas/dia) pode provocar lesões hepáticas.

Em alcoólicos crónicos, não deve administrar-se mais de 2 g/dia de paracetamol.

Recomenda-se precaução em doentes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico, pois estão descritas ligeiras reações broncoespásmicas com o paracetamol (reação cruzada), apesar de apenas se ter observado em menos de 5% dos doentes.

Se a dor se mantiver durante mais de 10 dias, ou a febre durante mais de 3 dias ou em caso de agravamento ou aparecimento de outros sintomas, deve reavaliar-se a situação clínica.

Este medicamento contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

Este medicamento contém 235.23 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O paracetamol é metabolizado a nível hepático, originando metabolitos hepatotóxicos pelo que pode interagir com fármacos que utilizem as mesmas vias de metabolização. Os referidos fármacos são:

- Anticoagulantes orais (acenocumamol, varfarina): A administração crónica de doses de paracetamol superiores a 2 g/dia com este tipo de medicamentos, pode provocar um aumento do efeito anticoagulante, possivelmente devido a uma diminuição da síntese hepática dos fatores que favorecem a coagulação. Dada a sua aparente escassa relevância clínica, considera-se a alternativa terapêutica aos salicilatos, quando existe terapêutica com anticoagulantes.
- Álcool etílico: Potenciação da toxicidade do paracetamol, por possível indução da produção hepática de produtos hepatotóxicos derivados do paracetamol.
- Anticonvulsivantes (fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Diminuição da biodisponibilidade do paracetamol assim como potenciação da hepatotoxicidade em caso de sobredosagem, devido à indução do metabolismo hepático.
- Cloranfenicol: Potenciação da toxicidade do cloranfenicol, por possível inibição do seu metabolismo hepático.
- Estrogénios: Diminuição dos níveis plasmáticos de paracetamol, com possível inibição do seu efeito, por possível indução do seu metabolismo.
- Diuréticos da ansa: Os efeitos dos diuréticos podem ser reduzidos, uma vez que o paracetamol pode diminuir a excreção renal de prostaglandinas e a atividade da renina plasmática.
- Isoniazida: Diminuição da depuração do paracetamol, com possível potenciação da sua ação e/ou toxicidade, por inibição do seu metabolismo hepático.
- Lamotrigina: Diminuição da área sob a curva (20%) e da semivida (15%) da lamotrigina, com possível inibição do seu efeito, ou possível indução do seu metabolismo hepático.
- Probenecide: Pode aumentar ligeiramente a eficácia terapêutica do paracetamol.
- Propranolol: O propranolol inibe o sistema enzimático responsável pela glucoronização e oxidação do paracetamol. No entanto, pode potenciar a ação do paracetamol.
- Rifampicina: Aumento da depuração do paracetamol por possível indução do seu metabolismo hepático.

- Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Diminuição da absorção do paracetamol, como possível inibição do seu efeito, por diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico.
- Resinas de troca iônica (colestiramina): Diminuição da absorção do paracetamol, com possível redução do seu efeito, dado se ter verificado uma redução dos níveis plasmáticos do paracetamol quando administrado concomitantemente com a colestiramina.
- Zidovudina: Pode provocar a diminuição dos efeitos farmacológicos da zidovudina por um aumento da depuração da referida substância.
- Interações com meios de diagnóstico: O paracetamol pode alterar os valores das seguintes determinações analíticas:
 - Sangue: aumento de transaminases (ALT e AST), fosfatase alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato desidrogenase (LDH) e ureia; aumento (interferência analítica) de glucose, teofilina e ácido úrico. Aumento do tempo de protrombina (em doentes com doses de manutenção de varfarina, ainda que sem relevância clínica). Redução (interferência analítica) de glucose quando se utiliza o método de oxidase-peroxidase.
 - Urina: Podem surgir valores falsamente aumentados de metadrenalina e ácido úrico.
 - Análise da função pancreática por bentiromida: o paracetamol, tal como a bentiromida, também se metaboliza sob a forma de arilamina, pelo que aumenta a quantidade aparente de ácido para-aminobenzóico (PABA) recuperada; recomenda-se a interrupção do tratamento com paracetamol pelo menos 3 dias antes da administração de bentiromida.
 - Determinações do ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) na urina: nas análises qualitativas de deteção que utilizam nitrosanaftol como reagente, o paracetamol pode produzir resultados falsamente positivos. As provas quantitativas não apresentam alterações.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram descritos problemas em seres humanos. Ainda que não se tenham realizado estudos controlados em mulheres grávidas e que se tenha demonstrado que o paracetamol atravessa a placenta, não se evidenciaram efeitos teratogénicos com a utilização do paracetamol em doses terapêuticas durante a gravidez. Em consequência o paracetamol, em condições normais de utilização poderá ser

prescrito durante a gravidez, mas devem ser ponderados estes conhecimentos e avaliar os possíveis riscos e benefícios do tratamento (classe B da FDA), principalmente durante o 1º trimestre.

Amamentação

Ainda que não existam estudos controlados em mulheres grávidas, não foram descritos problemas em seres humanos. No leite materno, foram detetadas concentrações máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l), 1 ou 2 horas após a ingestão pela mãe de uma dose única de 650 mg, na urina dos lactentes não foi possível detetar paracetamol nem os seus metabolitos. A semivida no leite materno é de 1,35 a 3,5 horas. Por estes motivos, a administração deste medicamento durante a amamentação é permitida em doses terapêuticas e de acordo com a recomendação médica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

As reações adversas do paracetamol são, em geral, raras ou muito raras.

Frequência calculada: Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1000); muito raras (>1/10.000)

Gerais:

Raras: Mal-estar

Muito raras: reações de hipersensibilidade que podem variar entre uma simples erupção cutânea ou uma urticária e choque anafilático.

Trato gastrointestinal:

Raras: níveis aumentados de transaminases hepáticas

Muito raras: hepatotoxicidade (icterícia)

Metabólicas:

Muito raras: Hipoglicémia

Hematológicas:

Muito raras: trombocitopenia, agranulocitose, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Sistema cardiovascular

Raras: Hipotensão

Sistema renal:

Muito raras: piúria estéril (urina turva), efeitos adversos renais (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas através do sistema nacional de notificação disponível em <https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>.

4.9. Sobredosagem

A sintomatologia por sobredosagem inclui tonturas, vômitos, perda de apetite, icterícia, dor abdominal e insuficiência renal e hepática. Em caso de sobredosagem deve submeter-se o doente rapidamente a tratamento médico, mesmo que não se observem sintomas ou sinais significativos, uma vez que ainda que possam causar a morte, por vezes não se manifestam imediatamente após a ingestão, mas a partir do 3º dia. Pode ocorrer morte por necrose hepática. Também é provável a ocorrência de insuficiência renal aguda.

A sobredosagem de paracetamol avalia-se em quatro fases, que começam no momento da ingestão da sobredosagem:

- FASE I (12-24 horas): náuseas, vômitos, diaforese e anorexia.
- FASE II (24-48 horas): melhora clínica; começam a aumentar os níveis de AST, ALT, bilirrubina e protrombina.
- FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidade, podem surgir valores de 20.000 para a AST.
- FASE IV (7-8 dias): recuperação.

Pode surgir hepatotoxicidade. A dose tóxica mínima, numa única toma, é de mais de 6 g em adultos e mais de 100 mg/Kg de peso em crianças. Doses superiores a 20-

25 g são potencialmente mortais. Os sintomas de hepatotoxicidade incluem náuseas, vômitos, anorexia, mal-estar, diaforese, dor abdominal e diarreia. Se a dose ingerida for superior a 150 mg/Kg ou caso não seja possível determinar a quantidade ingerida, há que obter uma amostra de paracetamol sérico às 4 horas de ingestão. Caso se produza hepatotoxicidade, deve realizar-se um estudo da função hepática e repetir o estudo com intervalos de 24 horas. A insuficiência hepática pode desencadear encefalopatia, coma e morte.

Níveis plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados 4 horas após a ingestão, estiveram associados a lesões hepáticas em 90% dos doentes. Estas lesões começam a produzir-se quando os níveis plasmáticos de paracetamol às 4 horas são superiores a 120 µg/ml ou superiores de 30 µg/ml, 12 horas após a ingestão.

A ingestão crónica de doses superiores a 4 g/dia pode originar hepatotoxicidade transitória. Os rins podem sofrer necrose tubular e o miocárdio pode ficar lesado.

Tratamento

Em todos os casos deve efectuar-se aspiração e lavagem gástrica, preferencialmente nas 4 horas seguintes à ingestão.

Existe um **antídoto específico** para a toxicidade produzida pelo paracetamol: a N-acetilcisteína. Recomenda-se 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solução aquosa a 20%; pH: 6,5) administrados por via IV. Durante um período de 20 horas e 15 minutos, segundo o seguinte esquema:

I) Adultos

1. Dose de ataque

150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solução aquosa a 20% de N-acetilcisteína; pH 6,5) lentamente por via intravenosa ou diluídos em 200 ml de dextrose a 5%, durante 15 minutos.

2. Dose de manutenção

a) Inicialmente, administram-se 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solução aquosa a 20% de N-acetilcisteína; pH 6,5) em 500 ml de dextrose a 5% em perfusão lenta durante 4 horas.

- b) Posteriormente, administram-se 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solução aquosa a 20% de N-acetilcisteína; pH 6,5), em 1000 ml de dextrose a 5% em perfusão lenta durante 16 horas.

II) Crianças

O volume da dissolução de dextrose a 5% para a perfusão deve ser ajustado com base na idade e peso da criança para evitar congestão vascular pulmonar.

A eficácia do antídoto é máxima se for administrado antes da 4ª hora após a intoxicação. A eficácia diminui progressivamente a partir da 8ª hora e é ineficaz a partir das 15 horas após a intoxicação.

A administração da solução aquosa de N-acetilcisteína a 20% poderá ser interrompida quando os resultados das análises sanguíneas apresentarem níveis plasmáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml.

Efeitos adversos da N-acetilcisteína por via IV

Exceccionalmente, observaram-se erupções cutâneas e anafilaxia, geralmente num período entre 15 minutos e uma hora após o início da perfusão.

Por via oral, é preciso administrar o antídoto de N-acetilcisteína antes que decorram 10 horas após a sobredosagem. A dose de antídoto recomendada para os adultos é:

- uma dose inicial de 140 mg/Kg de peso corporal.
- 17 doses de 70 mg/Kg de peso corporal, de 4 em 4 horas.

Cada dose pode diluir-se a 5% em coca-cola, sumo de uva, de laranja ou água, antes de ser administrada, devido ao seu odor desagradável e às suas propriedades irritantes ou esclerosantes. Caso ocorra vômito no período de uma hora após a administração, deve repetir-se. Caso seja necessário, o antídoto (diluído em água) pode administrar-se por intubação duodenal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 Analgésicos e antipiréticos

Código ATC: N02BE01

O paracetamol é um fármaco analgésico que também possui propriedades antipiréticas. O mecanismo de ação analgésico não está ainda totalmente estabelecido. O paracetamol pode atuar predominantemente por inibição da síntese das prostaglandinas a nível do sistema nervoso central e, em menor grau, por bloqueio da geração de impulso da dor a nível periférico. A ação periférica pode dever-se também à inibição da síntese das prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam os nociceptores perante estímulos mecânicos ou químicos. Provavelmente, o paracetamol produz o seu efeito antipirético atuando a nível central sobre o centro hipotalâmico regulador da temperatura, para produzir uma vasodilatação periférica que dá lugar a um aumento da sudorese e do fluxo sanguíneo na pele e consequente perda de calor. A ação a nível central está provavelmente relacionada com a inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A absorção do paracetamol após administração de 1 g de Xumadol é rápida e completa. A concentração plasmática máxima é obtida, em média, antes dos 30 minutos.

O tempo que decorre até se obter o efeito máximo é de 1 a 3 horas e a duração da acção é de 3 a 4 horas. O metabolismo do paracetamol sofre um efeito de primeira passagem hepática seguindo uma cinética linear. No entanto, esta linearidade desaparece quando se administram doses superiores a 2 g.

O paracetamol é fundamentalmente metabolizado no fígado (90-95%), sendo eliminado maioritariamente na urina como um conjugado com o ácido glucorónico e, em menor grau, com o ácido sulfúrico e a cisteína; menos de 5% é excretado sob a forma inalterada. A semivida de eliminação é de 1,5-3 horas (aumenta em caso de sobredosagem e em doentes com insuficiência hepática, idosos e crianças). Doses elevadas podem saturar os mecanismos habituais de metabolização hepática, o que faz com que se utilizem vias metabólicas alternativas que dão lugar a metabolitos hepatotóxicos e, possivelmente, nefrotóxicos, por esgotamento de glutatião.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

O paracetamol, em doses terapêuticas, não apresenta efeitos tóxicos e, apenas em doses muito elevadas, causa necrose centrolobular hepática nos animais e no homem. Do mesmo modo, em níveis de dose muito elevados, o paracetamol causa

metahemoglobinémia e hemólise oxidativa em cães e gatos e muito rara em seres humanos.

Fertilidade: os estudos de toxicidade crónica em animais, demonstram que doses elevadas de paracetamol produzem atrofia testicular e inibição da espermatogénese; desconhece-se a importância deste facto em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Aspartamo, sacarina sódica, povidona K30, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio e aroma de limão.

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

4 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

Não necessita de precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem original

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

O granulado está acondicionado em saquetas constituídas por um filme de papel/rubber/alumínio/surlyn seladas e estas introduzidas em caixas de cartão contendo 20, 40 ou 60 saquetas cada caixa.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Não aplicável

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Consiglieri Pedroso, 123

2730-056 Barcarena

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

4804381 (20 saquetas)

4804480 (40 saquetas)

4804589 (60 saquetas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

03.10.2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO