

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do medicamento

Saridon N comprimido

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém 250 mg de paracetamol (acetaminofeno), 150 mg de propifenazona (isopropilantípirina) e 50 mg de cafeína.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

- Para o alívio da dor, tal como cefaleias, dores de dentes, dores menstruais, dor reumática e do pós-operatório.
- Para o alívio da dor e febre associadas às constipações e gripe.

4.2. Posologia e modo de administração

Dose única.

Adultos: 1-2 comprimidos

Adolescentes com idade entre 12-16 anos: 1 comprimido

Se necessário, podem ser ingeridas até 3 doses únicas por dia.

Os comprimidos devem ser ingeridos com o auxílio de uma quantidade abundante de água ou outro líquido.

4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.

alergia às pirazolonas ou compostos relacionados (hipersensibilidade à fenazona, propifenazona, aminofenazona, preparações contendo metamizol);

alergia às preparações contendo fenilbutazona;

hipersensibilidade conhecida ao paracetamol, ácido acetilsalicílico ou alergia comprovada à cafeína;

deficiência hereditária em glucose-6-fosfato desidrogenase (manifestada sob a forma de anemia hemolítica)

porfiria hepática aguda

Recomendam-se cuidados especiais (diminuição da dose e/ou aumento do intervalo entre as doses) nas seguintes situações:

insuficiência da função hepática (por ex. abuso crónico do álcool ou hepatite);
insuficiência da função renal;
síndroma de Gilbert (icterícia benigna flutuante, secundária à deficiência em glucuronil-transferase);
disfunção hematopoiética.

Saridon N não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 12 anos.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao risco muito raro mas potencialmente grave de uma reacção de choque, Saridon N só deve ser utilizado, quando a intensidade da dor ou a febre exigirem tratamento.

O doente deve ser informado de que os analgésicos não devem ser tomados regularmente, durante um período prolongado, excepto mediante indicação do médico.

A ingestão prolongada de analgésicos contendo paracetamol, com eventual acumulação de doses, pode em casos rares conduzir a nefropatia analgésica e a insuficiência renal irreversível.

A utilização contínua de analgésicos para o tratamento das cefaleias pode, por si só, conduzir ao aparecimento de cefaleias crónicas.

Recomenda-se precaução nos doentes com asma, rinite crónica ou urticária crónica, em especial naqueles hipersensíveis a outros fármacos anti-inflamatórios.

Foram registados casos isolados de crises de asma e choques anafiláticos, associados à utilização de propifenazona e paracetamol, em indivíduos susceptíveis.

4.5. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Tal como acontece com todos os outros analgésicos, deve evitarse a ingestão de álcool durante o tratamento com Saridon N, uma vez que não se podem prever as reacções individuais.

A utilização concomitante de medicamentos estimulantes da actividade enzimática hepática, como por exemplo alguns fármacos hipnóticos, anti-epilépticos (ex: fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) e rifampicina, pode aumentar a toxicidade hepática do paracetamol, mesmo em doses normais. O mesmo se aplica ao abuso do álcool.

A velocidade de absorção do paracetamol pode ser diminuída e o início de acção retardado, através do prolongamento do esvaziamento gástrico (tal como acontece com a propantelina). A aceleração do esvaziamento gástrico (tal como acontece com a metoclopropamida) aumenta a velocidade de absorção.

A associação ao cloranfenicol pode prolongar a eliminação deste fármaco, o que aumenta o risco de toxicidade.

A administração da metoclopramida aumenta a velocidade de absorção. A relevância clínica das interacções entre paracetamol e varfarina ou derivados da cumarina, não é ainda conhecida. Em doentes tratados com anticoagulantes orais, a utilização regular do paracetamol durante períodos prolongados só deve ser feita mediante vigilância médica.

A frequência de neutropenia é maior quando o paracetamol e AZT (zidovudina) são usados simultaneamente, pelo que o Saridon N só deve ser utilizado, em combinação com o AZT, mediante indicação médica.

A cafeína é um antagonista de muitas substâncias sedativas como os barbitúricos, anti-histamínicos, etc. A cafeína aumenta a taquicardia provocada pelos simpaticomiméticos, tiroxina, etc. Para substâncias com um largo espectro de acção (ex: benzodiazepinas), as interacções são imprevisíveis e podem surgir sob diferentes formas. Os contraceptivos orais, cimetidina e dissulfiram diminuem o metabolismo da cafeína, os barbitúricos e o tabaco aumentam-no. A cafeína diminui a eliminação da teofilina e aumenta o potencial de dependência de substâncias como a efedrina. A administração simultânea de alguns inibidores da girase pode prolongar a eliminação da cafeína, bem como do seu metabolito, a para-xantina.

Apesar de teoricamente possível, não existe evidência clínica de que a cafeína aumente o potencial de dependência dos analgésicos, tal como o paracetamol.

4.6. Gravidez e aleitamento

Paracetamol: Os estudos em animais não mostraram indícios de efeitos teratogénicos. Até à data também não existe indicação de reacções adversas no feto, no entanto, existem poucos estudos controlados no Homem.

Propifenazona: Os estudos em animais não evidenciaram efeitos teratogénicos ou embriotóxicos. No entanto, a experiência com este fármaco em mulheres grávidas é insuficiente.

Uma vez que não existem dados sobre os efeitos da combinação paracetamol e propifenazona na mulher grávida, recomenda-se que o Saridon N não seja utilizado durante a gravidez, particularmente no 1º trimestre e durante as últimas 6 semanas (devido ao potencial de inibição da biossíntese das prostaglandinas e consequente inibição do trabalho de parto).

Como os princípios activos do Saridon N são excretados no leite humano e, devido à imaturidade do sistema enzimático da criança, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que amamentam.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Saridon N é considerado seguro e não afecta a capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Após a administração do Saridon N, observaram-se, ocasionalmente, reacções alérgicas (exantema cutâneo, urticária). Muito raramente, foram relatadas reacções de hipersensibilidade com sintomas como prurido, eritema, urticária, angioedema, dispneia e asma, e ocorreram relatos isolados de reacções anafilactoides ou de choques anafiláticos.

Foram relatados casos isolados de trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e pancitopenia associados ao paracetamol e propifenazona.

4.9. Sobredosagem

Após sobredosagem, os sintomas de intoxicação pelo paracetamol surgem frequentemente em 24-48 horas, mas podem surgir mais tarde. A ocorrência de intoxicação é mais provável na presença do álcool. Podem ocorrer lesões hepáticas (necrose hepatocelular) e insuficiência da função hepática que podem progredir para coma hepático. As indicações clínicas de lesão hepática podem não se manifestar até 2-4 dias após a sobredosagem. É aconselhável a lavagem gástrica, caso possa ser efectuada nas 6 horas seguintes à suspeita de sobredosagem. Os efeitos citotóxicos podem ser reduzidos pela administração intravenosa de compostos sulfidrilo, como a cisteamina ou N-acetilcisteína, se possível no decorrer das 8 horas seguintes à ingestão da sobredose. Existem relatos isolados de insuficiência renal aguda após sobredosagem com paracetamol.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 Analgésicos e antipiréticos

Código ATC: N02BE51

O Saridon N contém paracetamol e propifenazona (ambos dotados de propriedades analgésicas e antipiréticas) em associação a uma dose baixa de cafeína. Nos estudos realizados em animais, a toxicidade aguda da combinação paracetamol e propifenazona, numa relação de 5:3 (como acontece no Saridon N), mostrou ser inferior à de cada um dos componentes isolados.

O efeito analgésico da combinação inicia-se em 30 minutos e dura várias horas.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Paracetamol: No homem, o paracetamol é rápida e completamente absorvido após administração oral. O pico das concentrações plasmáticas é atingido após 30 - 90 minutos.

Após a ingestão de 1 comprimido de Saridon N, contendo 250 mg de paracetamol, os picos das concentrações plasmáticas do paracetamol, de $4,3 \pm 1,7 \mu\text{m/ml}$ (Cmax), atingem-se após 32 ± 18 minutos (tmax).

O volume de distribuição do paracetamol é de cerca de 0,95 l/kg. Atingem-se concentrações similares de paracetamol no sangue, no plasma e na saliva. As concentrações no líquido cefalorraquidiano são equivalentes a cerca de metade das encontradas no plasma. Só nos tecidos adiposos as concentrações alcançadas são baixas. A ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 50%. O paracetamol atravessa a placenta, sendo também excretado no leite materno. Após doses terapêuticas, o paracetamol conjuga-se com o ácido glucurónico (cerca de 60%) e ácido sulfúrico (cerca de 35%), principalmente no fígado.

Após administração do Saridon N, a semi-vida média de eliminação do paracetamol é de $2,3 \pm 0,5$ horas. Praticamente a dose total do paracetamol é excretada na urina em 24 horas, principalmente sob a forma de conjugados inactivos.

Nas crianças, a semi-vida de eliminação do paracetamol é ligeiramente menor; nos idosos é ligeiramente maior. Em caso de insuficiência renal ou hepática, o metabolismo e eliminação do paracetamol podem ser inibidos.

Propifenazona: A propifenazona é rápida e completamente absorvida após administração oral. Os picos das concentrações plasmáticas atingem-se após cerca de 30 minutos. Obtém-se picos das concentrações plasmáticas de propifenazona mais elevados após administração combinada do paracetamol e da propifenazona, numa proporção de 250 mg: 150 mg, tal como acontece no Saridon N (a Cmax de propifenazona é de $2,5 \pm 0,9 \mu\text{m/ml}$ após administração do Saridon N e de $1,70 \pm 0,4 \mu\text{m/ml}$ após administração de 150 mg de propifenazona individualmente).

A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 10%).

A propifenazona atravessa a placenta e é também excretada no leite.

A propifenazona é metabolizada principalmente no fígado, sendo o principal metabolito, a N-desmetilpropifenazona, excretado na urina (80%).

Após administração combinada do paracetamol e propifenazona, numa proporção de 250 mg: 150 mg, tal como acontece no Saridon N, a semi-vida de eliminação da propifenazona aumenta de 64 ± 10 minutos para 77 ± 10 minutos.

Praticamente a dose total de propifenazona é excretada na urina em 24 horas, principalmente sob a forma conjugada com o ácido glucurónico. Apenas cerca de 1% é

excretado, como propifenazona não modificada, na urina. Na insuficiência renal ou hepática, o metabolismo e a eliminação da propifenazona podem ser inibidos.

Cafeína: A cafeína é rápida e quase completamente absorvida após administração oral. Após uma dose oral de 5 mg/Kg, a Cmax é alcançada em 30-40 minutos. O volume de distribuição da cafeína é de 0,5 l/Kg. A cafeína atravessa a placenta e é também excretada no leite materno.

Os principais metabolitos da cafeína, excretados na urina, são o ácido 1-metilúrico, l-metilxantina e o 5-actilamino-6-amino-3-metil-uracilo.

O principal metabolito presente nas fezes é o ácido 1,7-dimetilúrico.

A semi-vida média de eliminação da cafeína situa-se entre 4 - 6 horas. A cafeína e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina (86%), não mais do que cerca de 2% sob a forma de cafeína não modificada.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

5.3.1. Toxicidade aguda

Os estudos da toxicidade aguda (DL50) foram realizados em ratos com a combinação de 250 mg de paracetamol e 150 mg de propifenazona e com cada um deles isoladamente.

Os resultados apresentam-se na seguinte tabela:

| Substância | DL50 mg/Kg administração oral | 95% de intervalo de confiança (mg/Kg) |
|---|----------------------------------|--|
| Propifenazona | 1414 | 519,5-2089 |
| Paracetamol | 2500 | * |
| Combinação propifenazona/paracetamol | 3684 | 2011 - 30730 |

* sem avaliação estatística

A combinação, tal como é utilizada no Saridon N, é menos tóxica (DL50) do que as substâncias isoladas.

Num outro estudo, realizado também em ratos, estimou-se que o valor da DL50 é ligeiramente superior a 2000 mg/Kg.

5.3.2. Toxicidade sub-crónica

Administraram-se doses até 10 e 20 vezes a dose terapêutica máxima do Saridon N recomendada para os humanos (8 comprimidos por dia), a 80 ratos, durante 12 semanas.

A dose 10 vezes superior foi tolerada sem que tenham surgido reacções adversas tóxicas.

Com a dose 20 vezes superior foi observada uma ligeira diminuição do peso nos machos e hepatomegalia moderada em todos os animais, sem que tenha ocorrido qualquer morte.

Os resultados dos valores laboratoriais não mostraram qualquer modificação relacionada com a dose.

Não se observou qualquer sinal de lesão hepática (não se verificou elevação da SGOT nem da SGPT).

Um estudo da toxicidade crónica e da carcinogenicidade da propifenazona, realizado em 50 ratos submetidos a um regime de pré-misturas com a concentração de 320, 1000 e 3200 ppm, durante 105 semanas consecutivas, não revelou a existência de toxicidade específica em relação a qualquer órgão alvo nem a existência de potencial tumorigénico.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina, metilhidroxipropilcelulose, formaldeído caseína, amido de milho, talco, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra.

6.2. Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3. Prazo de validade

5 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister com 10 comprimidos

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os comprimidos devem ser ingeridos com bastante água.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Portugal, Lda

Rua Quinta do Pinheiro, 5

2794-003 Carnaxide

8. Número de autorização de introdução no mercado
8895110 - 10 comprimidos

9. Data da renovação da autorização de introdução no mercado

10. Data da revisão do texto

05/2016