

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saridon N, 250 mg + 150 mg + 50 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 mg de paracetamol (acetaminofeno), 150 mg de propifenazona (isopropilantipirina) 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

Posologia

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.

Doentes com compromisso hepático

O paracetamol está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 9) e deve ser usado com cuidado em doentes com insuficiência hepática suave a moderada (Child-Pugh < 9).

Doentes com compromisso renal

O paracetamol deve ser usado com cuidado em doentes com insuficiência renal grave. Poderá ser necessário o ajuste da dose em doentes com função renal comprometida.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Alergia às pirazonas 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)

Porfíria hepática aguda

Terceiro trimestre de gravidez

Insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 9)

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;
- síndrome 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 reação 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, exceto mediante indicação do médico.

O paracetamol não deve ser tomado em dosagens mais elevadas ou durante mais tempo que o recomendado devido à hepatotoxicidade. O uso durante mais tempo que o recomendado pode conduzir a sequelas hepáticas graves, como cirrose hepática. Uma sobredosagem aguda ou crónica pode conduzir a hepatotoxicidade grave, ocasionalmente com resultado fatal (ver secção 4.9)

Os doentes com doenças hepáticas ou com infeções que afetam o fígado, como a hepatite viral, devem consultar o seu médico antes de tomar paracetamol. Para estes doentes, poderá ser necessário efetuar determinações da função hepática em intervalos periódicos durante a terapia com dosagens elevadas ou de longo prazo, especialmente em doentes com doença hepática preexistente.

Os doentes com insuficiência hepática (Child-Pugh <9) devem utilizar o paracetamol com precaução.

Poderá ocorrer uma elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT) durante a administração de dosagens terapêuticas de paracetamol.

O consumo moderado de álcool e o consumo concomitante de paracetamol acarreta um risco potencialmente aumentado de toxicidade hepática.

Os doentes renais devem consultar o seu médico antes de tomar paracetamol pois poderá ser necessário ajustar a dosagem. No caso de insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 10 ml/min) o médico deve fazer uma avaliação rigorosa da relação benefício-risco do uso de paracetamol. O ajustamento de dosagem e a monitorização contínua deve ser assegurado.

Em geral, o uso contínuo de paracetamol, especialmente de paracetamol em combinação com outros analgésicos, poderá conduzir a danos renais permanentes e ao risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica).

O uso prolongado de dosagens elevadas de paracetamol pode conduzir a danos no fígado e rim.

As condições que aumentem o stress oxidativo hepático e diminuam as reservas de glutathiona hepática, como uma variedade de medicamentos concomitantes, alcoolismo, sepsis, ou diabetes mellitus, podem colocar o doente em risco aumentado de toxicidade hepática a dosagens terapêuticas de paracetamol.

Foram notificados casos muito raros de reações cutâneas graves. No caso de aparecimento de vermelhidão da pele, erupção cutânea, bolhas ou descamação, descontinuar o uso de paracetamol e imediatamente procure assistência médica (ver secção 4.8).

O uso de paracetamol em doentes com a síndrome de Gilbert poderá provocar uma hiperbilirrubinemia mais pronunciada e sintomas clínicos como a icterícia. Assim, estes doentes devem usar paracetamol com cuidado.

O consumo concomitante de outros medicamentos contendo paracetamol deve ser evitado.

Se no intervalo de 3 a 5 dias, aparecerem novos sintomas ou não houver alívio da dor e/ou febre, recomenda-se que o doente pare de tomar paracetamol e consulte um médico.

Não é necessário ajustamento de dosagens em idosos.

Os doentes com deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase hereditária devem falar com o seu médico antes de tomar paracetamol (risco de anemia hemolítica).

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 suscetíveis.

Foram notificados casos de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA – High Anion Gap Metabolic Acidosis) devido a acidose piroglutâmica em doentes com doença grave, como insuficiência renal grave e sépsis, ou em doentes com má nutrição ou outras fontes de deficiência de glutatona (por exemplo, alcoolismo crónico) que foram tratados com paracetamol na dose terapêutica durante um período prolongado ou com uma combinação de paracetamol e flucloxacilina. Em caso de suspeita de HAGMA devido a acidose piroglutâmica, recomenda-se a descontinuação imediata do paracetamol e monitorização atenta. A medição da 5-oxoprolina urinária poderá ser útil para identificar a acidose piroglutâmica como causa subjacente de HAGMA em doentes com múltiplos fatores de risco.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A utilização concomitante de medicamentos estimulantes da atividade enzimática hepática, como por exemplo alguns fármacos hipnóticos, antiepiléticos (ex: glutetimida, 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 ação retardado, através do prolongamento do esvaziamento gástrico (tal como acontece com a propantelina). A aceleração do esvaziamento gástrico (tal como acontece com a metoclopramida) 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. O paracetamol (ou os seus metabolitos) interfere com as enzimas envolvidas na síntese do fator de coagulação dependente da vitamina K. As interações entre paracetamol e varfarina ou derivados da cumarina podem levar a uma elevada Razão Normalizada Internacional e risco aumentado de hemorragia. Em doentes tratados com anticoagulantes orais, a utilização regular do paracetamol durante períodos prolongados só deve ser feita mediante vigilância médica.

O tropisetrom e granisetrom, antagonistas de 5-hidroxitriptamina tipo 3, podem inibir totalmente o efeito analgésico do paracetamol através de uma interação farmacodinâmica.

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 ação (ex: benzodiazepinas), as interações 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.

Devem ser tomadas precauções quando o paracetamol é utilizado concomitantemente com flucloxacilina, uma vez que a ingestão concomitante tem sido associada a acidose metabólica com hiato aniônico aumentado devido a acidose piroglutâmica, especialmente em doentes com fatores de risco (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Existem evidências limitadas de que os medicamentos que inibem a síntese ciclooxigenase/prostaglandina podem causar danos na fertilidade feminina através de um efeito na ovulação, que é reversível com a suspensão do tratamento. Uma vez que se considera que paracetamol inibe a síntese de prostaglandina é possível que paracetamol possa prejudicar a fertilidade, apesar de tal não ter sido demonstrado.

Gravidez

Paracetamol: Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas indica a ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Os estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos. Quando clinicamente necessário, o paracetamol pode ser tomado durante a gravidez, contudo, deve ser administrado na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis.

Dados obtidos em estudos epidemiológicos sobre o uso terapêutico de paracetamol e os possíveis efeitos indesejáveis relativos à gravidez ou desenvolvimento fetal/neonatal continuam a suportar uma relação benefício-risco positiva. Em estudos de reprodução de paracetamol oral, não foram

encontradas evidências de malformações ou fetotoxicidade. Paracetamol pode ser usado durante a gravidez, mas como medida de precaução deverá apenas ser tomado sob aconselhamento médico.

Durante a gravidez, não é recomendado o uso de paracetamol durante um período de tempo prolongado, em dosagens elevadas ou em combinação com outros medicamentos, uma vez que a utilização segura nestas condições não foi confirmada.

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 conseqüente inibição do trabalho de parto).

A inibição da síntese da prostaglandina pode afetar a gravidez e/ou o desenvolvimento embriofetal de forma adversa. Os dados obtidos de estudos epidemiológicos levantam questões acerca do risco aumentado de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise após a utilização de um inibidor da síntese da prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Crê-se que o risco aumenta consoante a dose e a duração da terapêutica. Nos animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta num aumento da perda pré- e pós- implante e da letalidade embriofetal. Além disso, foi descrito o aumento da incidência de diversas malformações, incluindo a nível cardiovascular, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese da prostaglandina durante o período organogénico.

Saridon N comprimido contém propifenazona, um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE).

A partir da 20ª semana de gravidez, o uso desta classe de medicamento pode causar oligodrâmnio resultante de disfunção renal fetal. Pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve notificações de constrição do canal arterial após o tratamento no segundo trimestre, a maioria das quais resolvidas após a interrupção do tratamento. Portanto, durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, Saridon N não deve ser administrado a menos que seja claramente necessário. Se Saridon N for usado por uma mulher que está a tentar engravidar, ou durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do tratamento o mais curta possível. A monitorização pré-natal para oligodrâmnio e a constrição do canal arterial devem ser consideradas após exposição a Saridon N por vários dias a partir da 20ª semana de gestação. A utilização de Saridon N deve ser descontinuada se for detetado oligodrâmnio ou constrição do canal arterial.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver acima);

a mãe e o recém-nascido, no final da gestação, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas resultando em trabalho de parto retardado ou prolongado.

Conseqüentemente, Saridon N é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Como os princípios ativos 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

Paracetamol: Alguns doentes tiveram tonturas e sonolência com o uso de paracetamol. Os doentes deverão ter cuidado quando executarem atividades que requerem estar alerta.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

Paracetamol:

Doenças do sangue e do sistema linfático: alterações na contagem do sangue incluindo trombocitopenia, trombocitopenia púrpura, leucopenia e pancitopenia.

Doenças gastrointestinais: náuseas, vômitos, desconforto estomacal, diarreia e dor abdominal.

Doenças hepatobiliares: danos hepáticos, hepatite, assim como insuficiência hepática dependente da dose, necrose hepática (incluindo com resultado fatal). A utilização crónica não aprovada pode levar a fibrose hepática, cirrose hepática com resultado fatal (ver secções 4.4 e 4.9).

Doenças do sistema imunitário: reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático.

Doenças do sistema nervoso: tonturas, sonolência.

Doenças renais e urinárias: danos renais especialmente em caso de sobredosagem.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: broncoespasmo e asma incluindo síndrome da asma analgésica.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Foram notificados casos muito raros de reações cutâneas graves. Erupção cutânea, prurido, urticária, edema alérgico e angioedema, pustulosa exantematosa generalizada aguda, erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica (incluindo resultado fatal).

Doenças do metabolismo e da nutrição: Acidose metabólica com hiato aniónico aumentado com frequência «desconhecida» (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

Acidose metabólica com hiato aniónico aumentado

Foram observados casos de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado devido a acidose piroglutâmica em doentes com fatores de risco utilizando paracetamol (ver secção 4.4). Pode ocorrer acidose piroglutâmica como consequência dos níveis baixos de glutatona nestes doentes.

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 suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Paracetamol:

No caso de sobredosagem contactar imediatamente um médico ou o Centro de Informação Antivenenos (CIAV). É importante que haja uma assistência médica rápida mesmo que nenhum sinal e/ou sintoma esteja aparente.

Toxicidade aguda

O efeito mais importante da intoxicação aguda é hepatotoxicidade: o dano hepatocelular é causado pela ligação dos metabolitos reativos do paracetamol às proteínas das células do fígado. Em dosagens terapêuticas estes metabolitos estão ligados por glutathione, formando conjugados não tóxicos. No caso de uma grande sobredosagem o fornecimento de grupos -SH (que promovem a formação de glutathione) é esgotado, acumulam-se metabolitos tóxicos e ocorre necrose de células hepáticas, com conseqüente prejuízo da função hepática progredindo para coma hepático. Foram também descritos, independentemente, danos renais como resultado de necrose tubular renal.

O limite de sobredosagem poderá ser diminuído em doentes que estejam a tomar certos medicamentos ou álcool, ou estão gravemente subnutridos.

Toxicidade crónica

A toxicidade crónica inclui diversos danos hepáticos (ver Sintomas de intoxicação). Os dados relativos à toxicidade crónica e particularmente à nefrotoxicidade do paracetamol são controversos. Deve ser tomada atenção para a possível influência na contagem de células de sangue periférico com o consumo crónico Sintomas de intoxicação

O início da sobredosagem é caracterizado por náuseas, vômitos, dor abdominal, suores e mal-estar geral. A condição do doente pode melhorar em 24 a 48 horas, contudo os sintomas poderão não desaparecer completamente.

O tamanho do fígado aumenta rapidamente, as transaminases e bilirrubina estão elevadas, o tempo de protrombina torna-se patológico, o fluxo urinário decai, pode desenvolver-se uma azotemia moderada.

Também poderá desenvolver-se hipocaliemia e acidose metabólica (incluindo acidose láctica) no quadro de sobredosagem aguda e/ou crónica. As manifestações clínicas frequentes após 3 a 5 dias são icterícia, febre, fedor hepático, diátese hemorrágica, hipoglicémia, e insuficiência hepática. A insuficiência hepática poderá progredir para todas as etapas de encefalopatia hepática, edema cerebral, e morte.

Pode desenvolver-se insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, fortemente sugestiva pela dor lombar, hematúria e proteinúria, mesmo na ausência de danos hepáticos.

Tratamento da intoxicação

Geralmente deverão ser iniciados cuidados médicos intensivos com monitorização de perto dos sinais vitais, resultados laboratoriais e estado de circulação. Quando já se suspeita de intoxicação com Paracetamol, a administração intravenosa de compostos doadores de grupos-SH (ex.: metionina, cisteína ou N-acetilcisteína) é útil dentro de 10 horas da ingestão uma vez que conjugam os metabolitos reativos e assim ajudam na sua desintoxicação normal. A N-acetilcisteína pode ser protetora até um certo grau dentro das 48 horas após ingestão. A lavagem gástrica é útil nas primeiras 6 horas. A

hemodiálise e hemoperfusão suportam a eliminação da substância. Recomenda-se controlar a concentração plasmática de 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 $4,3 \pm 1,7 \mu\text{m/ml}$ (C_{max}), atingem-se após 32 ± 18 minutos (t_{max}).

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 inativos.

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. Obtêm-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 C_{max} 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 C_{max} 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 semivida 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

Paracetamol

Não estão disponíveis dados pré-clínicos resultantes de estudos convencionais, que utilizem as normas atualmente aceites, de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

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.

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 reações 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

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Avenida Vítor Figueiredo, nº 4, 4º piso
2790-255 Carnaxide

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8895110 - 10 comprimidos, Blisters de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 20 de junho de 1983

Data da renovação: 26 de julho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2025