

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ben-u-ron 75 mg supositórios

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada supositório contém 75 mg de paracetamol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Supositório

Supositórios de cor branca a marfim com aproximadamente 26 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ben-u-ron 75 mg supositórios é indicado em recém nascidos e lactentes com peso corporal igual ou superior a 3 Kg para o tratamento sintomático da dor ligeira a moderada e da febre.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

População pediátrica

A dose depende do peso corporal e da idade; uma dose única varia entre 10- 15 mg/Kg de peso corporal até um máximo de 60 mg/kg de dose diária total.

O intervalo específico entre as doses depende dos sintomas e da dose máxima diária. No entanto, não deve ser inferior a 6 horas.

Antes de se iniciar o tratamento recomenda-se consultar o médico.

São recomendadas as seguintes doses:

Peso corporal (idade)	Primeira dose	Doses seguintes	Dose máxima diária
3 – 4 Kg (< 3 meses)	75 mg paracetamol	Cada 8 h a 12 h 75 mg paracetamol	150 mg paracetamol
4 – 5 Kg (< 3 meses)	75 mg paracetamol	Cada 6 h a 8 h 75 mg paracetamol	225 mg paracetamol
4 Kg (> 3 meses)	75 mg paracetamol	Cada 6 h a 8 h 75 mg paracetamol	225 mg paracetamol

5-6 Kg (>3 meses)	75 mg paracetamol	Cada 6 h 75 mg paracetamol	300 mg paracetamol
----------------------	-------------------	-------------------------------	--------------------

Caso o tratamento exceda as 72 horas deve-se consultar o médico. Os lactentes com idade até 3 meses, principalmente os prematuros e os recém-nascidos, devem permanecer sob vigilância médica e o intervalo entre as consultas deve ser encurtado.

Grupos especiais de doentes

Insuficiência hepática e insuficiência renal ligeira

Nos doentes com insuficiência hepática ou renal, ou que sofrem de síndrome de Gilbert, a dose tem de ser reduzida ou o intervalo entre as administrações alargado.

Insuficiência renal grave

Doentes com insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) necessitam de um intervalo entre as doses de, pelo menos, 8 horas.

Modo de administração

Via retal.

Os supositórios devem ser introduzidos profundamente no reto, após a defecação. Para melhorar a propriedade de deslizamento, antes da aplicação é possível aquecer os supositórios entre as mãos ou mergulhá-los, por breves instantes, em água morna.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para evitar o risco de sobredosagem, deve ser assegurado que não são administrados simultaneamente outros medicamentos contendo paracetamol.

Nas seguintes situações, o paracetamol deve ser utilizado com precaução especial e sob vigilância médica:

- Insuficiência hepática (p.ex. provocada por hepatite), devido ao risco potencial de aumento da hepatotoxicidade (insuficiência hepatocelular, uso concomitante de medicamentos que danificam a função hepática),
- Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min),
- Síndrome de Gilbert (doença de Meulengracht),
- Doenças que podem ser associadas a níveis reduzidos de glutatona (se aplicável deve haver ajuste da dose, por exemplo, diabetes mellitus, HIV, síndrome de down, tumores).
- Deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (favismo)
- Anemia hemolítica
- Deficiência de glutatona
- Desidratação
- Malnutrição crónica

Recomenda-se precaução se o paracetamol for administrado concomitantemente com flucloxacilina durante a administração concomitante de flucloxacilina com paracetamol, devido ao maior risco de acidose metabólica com hiato aniônico aumentado (HAGMA - High anion gap metabolic acidosis). Doentes com risco elevado de HAGMA são aqueles em particular que apresentam um compromisso grave da função renal, sepsia ou malnutrição, especialmente quando são utilizadas as doses diárias máximas de paracetamol.

Após a coadministração de flucloxacilina e paracetamol, recomenda-se uma monitorização cuidadosa, a fim de detetar o aparecimento de desequilíbrios ácido-base, nomeadamente HAGMA, incluindo a pesquisa de 5-oxoprolina na urina.

Deve-se procurar aconselhamento médico nos casos de febre alta, sinais de infeção secundária ou persistência dos sintomas por mais do que 3 dias.

No caso de não haver aconselhamento médico, os medicamentos que contêm paracetamol devem ser geralmente administrados apenas por um curto espaço de tempo e nunca em doses elevadas (superiores à dose recomendada).

Se forem administradas grandes quantidades de analgésicos, por longos períodos, ou se estes medicamentos não forem administrados adequadamente, podem causar cefaleias, que não deverão ser tratadas com doses superiores deste medicamento.

Em geral, a administração recorrente de analgésicos, especialmente em associação, pode causar danos renais permanentes, incluindo o risco de insuficiência renal (nefropatia por analgésicos).

Após interrupção abrupta do uso prolongado e inadequado de grandes quantidades de analgésicos, pode surgir dor de cabeça, fadiga, dor muscular, nervosismo e sintomas vegetativos. Estes sintomas podem persistir durante alguns dias. Não devem ser administrados analgésicos durante este período. O uso de analgésicos não deve ser retomado sem recomendação médica.

A administração única da dose máxima diária pode causar danos hepáticos graves. Nesses casos, deve ser procurada ajuda médica imediatamente.

Efeito nos testes laboratoriais

O paracetamol pode influenciar os testes ao ácido úrico, que utilizam ácido fosfotúngstico assim como testes de determinação de glicose no sangue, que utilizam glicose oxidase peroxidase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- A administração de probenecida inibe a ligação do paracetamol ao ácido glucurónico, reduzindo a depuração do paracetamol em quase duas vezes. A dose de paracetamol deve ser diminuída em doente a fazer tratamento concomitante com probenecida.
- Quando administrado concomitantemente com medicamentos que causam indução do sistema enzimático do citocromo P450 a nível hepático, tais como determinados hipnóticos/sedativos e antiepiléticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e rifampicina, é formado um metabolito potencialmente tóxico e pode ocorrer insuficiência hepática, mesmo que sejam administradas doses inofensivas da substância ativa paracetamol.

- Deve-se ter especial precaução em doentes tratados com paracetamol em simultâneo com substâncias potencialmente hepatotóxicas (ver secção 4.9)

O uso simultâneo de paracetamol e zidovudina aumenta a tendência para o desenvolvimento de neutropenia. Consequentemente, o paracetamol apenas deve ser usado concomitantemente com a zidovudina após recomendação do médico.

- A colestiramina reduz a absorção de paracetamol

- O uso concomitante de flucloxacilina com paracetamol deve ser feito com precaução, dado que a toma conjunta foi associada a acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, especialmente em doentes com fatores de risco. (ver secção 4.4).

- O uso prolongado de paracetamol, por um período superior a uma semana, potencia o efeito de anticoagulantes, especialmente da varfarina. Assim, a administração prolongada de paracetamol, em doentes tratados com anticoagulantes, deve ser apenas feita sob supervisão médica. A administração esporádica de paracetamol não tem influência significativa na probabilidade de ocorrência de hemorragia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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, menor frequência possível e não em combinação com outros medicamentos.

Amamentação

Após administração, o paracetamol é excretado no leite materno em pequenas quantidades. Não foram notificados nenhuns efeitos indesejáveis nos lactentes. Podem ser utilizadas doses terapêuticas de paracetamol durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo tabelado de efeitos indesejáveis:

Os efeitos indesejáveis estão listados de acordo com a classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência. Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); Muito raros ($<1/10000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Afeções hepatobiliares	Raro	Aumento das transaminases hepáticas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Alterações hematopoiéticas, tais como trombocitopenia, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	Muito raro	Broncoespasmo (asma analgésica) em doentes predispostos, reações de hipersensibilidade desde uma simples erupção cutânea a uma

urticária ou choque anafilático

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raro

Reações cutâneas graves

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.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.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

Na sobredosagem, após uma grande parte da dose ter sido metabolizada por oxidação, pode haver saturação da capacidade de conjugação a nível hepático do sulfato ou glucorono. Se os produtos resultantes da glutação forem depletados poderá ocorrer uma ligação irreversível dos metabolitos intermédios ativos às macromoléculas hepáticas. Portanto, de modo a evitar ou a limitar os danos hepáticos é importante que se comece tão cedo quanto possível um tratamento com um antídoto. Após a sobredosagem com paracetamol ou durante os primeiros dias seguintes podem surgir dores abdominais, náuseas, vômitos, sonolência, anorexia e uma sensação geral de mal-estar. Os sintomas clínicos da lesão hepática aparecem normalmente dentro de 4-6 dias. Pode desenvolver-se insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda. Foram notificadas arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e pancreatite.

Toxicidade

Doses de 5 g durante 24 horas em crianças com 3,5 anos de idade, 15 - 20 g em adultos e 10 g em alcoólicos conduzem a intoxicações letais. A dose tóxica em crianças e em adultos é normalmente >140 mg/Kg. Mesmo após uma sobredosagem ligeira, a privação de alimentos, a desidratação e a medicação que causa indução enzimática, como determinados antiepiléticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), rifampicina e hipericão, bem como o consumo regular de álcool em grandes quantidades, são fatores de risco para o desencadeamento de lesões hepáticas.

Mesmo a sobredosagem “terapêutica” subaguda com doses de 6 g/dia ao longo de uma semana ou 20 g durante 2-3 dias conduz a efeitos tóxicos.

Tratamento

O tratamento imediato é essencial no controlo da sobredosagem de paracetamol. Os níveis plasmáticos de paracetamol devem ser monitorizados. É necessária a monitorização rigorosa da função hepática e renal, da coagulação e do equilíbrio eletrólitos. Em caso de sobredosagem, a acetilcisteína intravenosa é o tratamento de eleição. O tratamento com acetilcisteína deve ser iniciado, se possível, dentro das 10 horas após a ingestão da dose tóxica. A acetilcisteína deve ser administrada em perfusão intravenosa, com uma dose inicial de 150 mg/Kg de peso corporal numa solução de perfusão isotónica de 200-300 ml durante 15 minutos, seguida de 50 mg/Kg durante 4 horas e, seguidamente, de 100 mg/Kg de peso corporal durante 16 horas. Alternativamente, se, por qualquer motivo, não é possível a administração de acetilcisteína intravenosa, pode ser administrada oralmente metionina 1 g por quatro vezes (nas crianças) ou 3 g por três vezes (nos adultos). Mesmo após o tratamento com o antídoto, se os níveis plasmáticos de paracetamol continuarem num limite tóxico, existe o risco de insuficiência hepática ou renal aguda. No sentido de determinar a necessidade de continuar o tratamento, os níveis plasmáticos de paracetamol devem ser monitorizados. Para reduzir a concentração plasmática de paracetamol, em determinados casos, recomenda-se diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 Analgésicos e antipiréticos código ATC: N02BE01

O paracetamol tem efeito analgésico e antipirético e um efeito anti-inflamatório muito fraco. O mecanismo de ação não foi ainda completamente explicado. Está demonstrado que exerce uma inibição distinta sobre a síntese das prostaglandinas a nível cerebral, enquanto que inibe apenas ligeiramente a síntese das prostaglandinas periféricas. O paracetamol também inibe o efeito dos pirogêneos endógenos sobre o centro de termorregulação do hipotálamo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Quando administrado por via retal, o paracetamol é absorvido até 100%; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas com ben-u-ron 75 mg supositórios após 1-2 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é fraca (até 10 %), mas pode aumentar em caso de sobredosagem.

Distribuição

O paracetamol é metabolizado no fígado por conjugação com o glucoronido ou com o sulfato. Uma pequena parte (nas doses terapêuticas, aproximadamente, 3-10%) é metabolizada pelo citocromo P450 e os intermediários ativos formados ligam-se principalmente ao glutatião e são excretados por via renal sob a forma de conjugados da cisteína ou do ácido mercaptúrico. Dois a três por cento da dose terapêutica é excretada na forma inalterada, aproximadamente 80-95 % é excretada na forma de conjugados de glucoronido ou sulfato e uma pequena quantidade como conjugados da cisteína ou do ácido mercaptúrico.

Eliminação

Em média, a semivida de eliminação é de 2,5 - 5 horas. Geralmente, a excreção completa ocorre dentro de 24 horas.

Nos doentes com perturbações da função hepática e renal, após sobredosagem e nos recém-nascidos a semivida é prolongada. O efeito máximo e a duração de ação média (4-6 horas) estão em parte relacionados com a concentração plasmática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos ensaios animais efetuados em ratos e ratinhos, para a determinação da toxicidade aguda, subcrónica e crónica do paracetamol, apareceram lesões no trato gastrointestinal, alterações na contagem sanguínea, degeneração do parênquima hepático e renal, ou mesmo necrose. As causas destas alterações são, em parte, atribuídas ao mecanismo de ação do paracetamol (ver acima) e em parte ao seu metabolismo. Os metabolitos aos quais são atribuíveis os efeitos tóxicos e as correspondentes alterações nos órgãos também foram observados nos humanos. Além disso, durante a utilização a longo prazo (por exemplo 1 ano) foram descritos casos muito raros de hepatite agressiva crónica reversível, no nível das doses terapêuticas máximas. No caso de doses subtóxicas, os sinais de intoxicação podem aparecer 3 semanas após a ingestão. Por esta razão, o paracetamol não deve ser tomado em doses elevadas e durante longos períodos de tempo.

Pesquisas exaustivas não demonstraram nenhum risco genotóxico relevante para o paracetamol quando administrado em doses terapêuticas, isto é, em doses atóxicas.

Os estudos a longo-prazo efetuados em ratos e ratinhos, com doses não hepatotóxicas de paracetamol, não demonstraram efeitos tumorigénicos relevantes.

O paracetamol atravessa a placenta.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Massa estearínica

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fita termossoldada, alumínio/polietileno.

Embalagens de 10 supositórios.

Embalagem hospitalar que contém 100 (10x10) supositórios.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bene Farmacêutica, Lda.

Av. D. João II, Ed. Atlantis, nº 44C - 1º

1990-095 Lisboa

Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 5057880 – 75 mg, 10 supositórios, fita termossoldada de Alu/PE

Registo n.º 5057989 – 75 mg, 100 supositórios, fita termossoldada de Alu/PE

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

Data da primeira autorização: 27 abril 2004

Data da última renovação: 05 julho 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio 2022

Versão 8

APROVADO PELA ANARME, IP A 20/09/2023
No. de Registo: N5984