



NASALIV®

**(paracetamol + cloridrato de fenilefrina +
maleato de cabinoxamina)**

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Comprimido

800 mg + 20 mg + 4 mg

NASALIV®

paracetamol + cloridrato de fenilefrina + maleato de carbinoxamina



Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido 800 mg + 20 mg + 4 mg: embalagem contendo 200 comprimidos (100 comprimidos laranjas + 100 comprimidos amarelos)

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido amarelo contém:

paracetamol..... 400 mg

cloridrato de fenilefrina..... 20 mg

Excipientes: amido, povidona, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo e ácido esteárico.

Cada comprimido laranja contém:

paracetamol..... 400 mg

maleato de carbinoxamina 4 mg

Excipientes: amido, povidona, celulose microcristalina, corante laca amarelo crepúsculo e ácido esteárico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos sintomas de gripes¹ e resfriados². Analgésico e antitérmico. É indicado ainda nos processos que envolvem as vias aéreas superiores, como descongestionante nasal.

1 CID: J11 - Influenza [gripe] devido ao vírus não identificado

2 CID: J00 - Nasofaringite aguda [resfriado comum]

Referências bibliográficas

1. Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med*. 2005 Dec; 99(12):1477-84.
2. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour doseranging study. *Clin Ther*. 2005 Jul;27(7):993-1003.
3. Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carboxinamine – A clinical appraisal. *J Allergy* 25(5):521-524, November, 1954.
4. Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children's cough and cold medicines. 2008 Oct 7.
5. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006 Aug;31(4):309-19.
6. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs*. 1981 Jun;21(6):438-43. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.
7. Food and Drug Administration. FDA statement: FDA statement following CHPA's announcement on nonprescription over-the-counter cough and cold medicines in children. 2008 Oct 8. From the FDA website.
8. Ghorayeb N. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. *Rev Bras Med* 2006;219-23
9. Kollar C, Schneider H, Waksman J, Krusinska E. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10 mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. *Clin Ther* 2007 Jun;29(6):1057-70.
10. Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM Jr. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. *Arch Fam Med*. 2000 Nov-Dec;9(10):979-85.
11. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001267.
12. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001953.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado com a combinação de paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina, que comparou a eficácia desta associação de princípios ativos com outras duas formas de associação contendo dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina, avaliou 178 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que apresentavam sinais e sintomas de gripes e resfriados. A avaliação de eficácia foi realizada através de questionário direcionado aos pacientes de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) e através de avaliação clínica realizada pelo médico. Ficou demonstrado que a combinação dos ativos paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina é eficaz no tratamento sintomático de gripes e resfriados, apresentando equivalência terapêutica e tolerância semelhantes às formas avaliadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As bases farmacológicas do NASALIV estão apoiadas nos efeitos terapêuticos globais de suas substâncias, cada uma delas destinada ao específico controle dos sintomas observados nos processos congestivos das vias aéreas superiores, resultando em alívio imediato para o paciente. Em sua formulação encontramos: paracetamol – analgésico e antitérmico, cloridrato de fenilefrina – vasoconstritor, que alivia a congestão nasal, e maleato de carbinoxamina – anti-histamínico.

O mecanismo de ação do paracetamol na analgesia não está completamente estabelecido, podendo exercer sua ação inibindo a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e bloqueando a geração de impulso doloroso a nível periférico. A ação periférica pode também ocorrer devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam receptores de estímulos mecânicos ou químicos. A ação antipirética do paracetamol está baseada em sua atuação no centro hipotalâmico (centro de regulação da temperatura corporal), produzindo vasodilatação periférica, aumentando o fluxo sanguíneo direto na pele, causando transpiração e consequente diminuição da temperatura. Esta ação central provavelmente envolve inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo.

A fenilefrina é uma amina simpatomimética de ação direta, embora atue também de forma indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Como vasopressor, atua sobre os receptores alfa-adrenérgicos para produzir vasoconstricção, que aumenta a resistência periférica, ou seja, proporciona uma constrição das arteríolas dilatadas dentro da mucosa e redução do fluxo sanguíneo da área edematosamente engorgada. Após administração oral, a vasoconstricção na mucosa nasal alivia a congestão nasal. Em doses terapêuticas, esta substância causa pouco ou nenhum estímulo no sistema nervoso central.

O paracetamol administrado por via oral possui rápida absorção, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 10 e 60 minutos após a ingestão, e biodisponibilidade de 60% a 98%. O volume de distribuição é de 1 a 2 L / kg. Sua metabolização ocorre no fígado, sendo que cerca de 25% da droga sofre o metabolismo de primeira passagem. A excreção é renal e 1% a 4% é excretado inalterado na urina. O clearance renal é de 13,5 L / h e a meia vida de eliminação é de 2-4 horas em pacientes sadios.

A fenilefrina quando administrada por via oral possui absorção irregular e biodisponibilidade de 38%. O volume de distribuição é superior a 40 L. A fenilefrina é extensivamente metabolizada na parede intestinal e moderadamente metabolizada no fígado. A excreção é renal (80% a 86%) e a meia-vida de eliminação é de 2-3 horas.

A carboxamina atua por antagonismo competitivo da histamina, através do bloqueio de seus receptores H₁, interferindo com a ação da histamina principalmente nos capilares que irrigam mucosas e nervos sensoriais das áreas nasal e adjacentes. A carboxamina é capaz de interferir com certas ações inibidoras das secreções da acetilcolina do nariz, boca e faringe, frequentemente provocando depressão do sistema nervoso central.

A meia-vida sérica da carboxamina é estimada em 10 a 20 horas e sua excreção é renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NASALIV não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

NASALIV não pode ser usado em pacientes com ulcera péptica, doença das artérias coronárias grave, hipertensão grave, insuficiência hepatocelular grave ou doença hepática ativa ou em tratamento com inibidores da MAO (monoamino oxidase).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas cardíacos, pressão alta, asma, diabetes, problemas de tireoide, e problemas hepáticos deverão estar sob supervisão médica para fazer uso de NASALIV.

NASALIV deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas. Embora haja poucos relatos de disfunção hepática nas doses habituais de paracetamol, é aconselhável monitorar-se a função hepática nos casos de uso prolongado.

Pacientes idosos: a fenilefrina pode causar aumento pronunciado da pressão arterial em pacientes idosos.

Deve-se ter cuidado quando da administração de NASALIV em pacientes idosos.

NASALIV não deve ser usado juntamente com outros medicamentos que contenham paracetamol em sua formulação devido a risco de toxicidade hepática.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez – Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

NASALIV é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e após este período deverá ser administrado apenas em caso de necessidade, sob controle médico.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à ação de potencialização de anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina e acenocumarol), NASALIV não deve ser usado concomitantemente a esses medicamentos. Deve ser usado com cautela em pacientes que fazem uso regular de álcool, barbitúricos (ex.: fenobarbital e tiopental), antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina e nortriptilina) e carbamazepina devido ao risco de sobrecarga metabólica ou possível agravamento de comprometimento hepático já existente.

Devido ao risco de crise hipertensiva, NASALIV não deve ser usado concomitantemente a medicamentos que elevem a pressão arterial, ou com os medicamentos da classe dos inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO) (ex.: fenelzina e iproniazida).

O uso concomitante de fenitoína e NASALIV resulta em diminuição da eficiência do paracetamol e um aumento no risco de hepatotoxicidade.

A probenecida causa uma redução em cerca de duas vezes do *clearance* do paracetamol por inibir sua conjugação com o ácido glicurônico.

Drogas anticolinérgicas podem predispor o paciente a uma atividade anticolinérgica excessiva se administrado em conjunto com carboxamina.

Associação de anti-histamínicos e procarbazina pode causar depressão do SNC.

O uso de paracetamol pode gerar um resultado falso-positivo para a quantificação do ácido 5- hidroxiindolacético em exames urinários. Também pode resultar em um falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

A administração concomitante de paracetamol com alimentos diminui o pico de concentração plasmática desta substância.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho)

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.

Aspecto físico (comprimido amarelo): comprimido amarelo, circular, biconvexo, liso.

Aspecto físico (comprimido laranja): comprimido laranja, circular, biconvexo, liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma dose é composta de 2 comprimidos (1 amarelo + 1 laranja).

Adultos e crianças acima de 12 anos: tomar 2 comprimidos (1 amarelo + 1 laranja) a cada 8 horas, com um copo de água.

Não exceder 4 doses em 24 horas.

A dose diária máxima recomendada de paracetamol é de 4000 mg, a de fenilefrina é 120 mg e a de carboxinamina é de 32 mg.

NASALIV não deve ser administrado por mais de 10 dias para dor, e por mais de 3 dias para a febre ou sintomas gripais.

Para segurança e eficácia desta apresentação, NASALIV não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados outros eventos adversos como náusea, vômito e dor abdominal, hipotermia, palpitação e palidez. Sob uso prolongado podem surgir discrasias sanguíneas. Estudos de pós-comercialização de paracetamol relataram raramente os seguintes eventos adversos: trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica e meta-hemoglobinemia, aumento de enzimas hepáticas, já tendo sido relatados casos de aplasia medular. O uso prolongado pode causar necrose papilar renal.

Dependendo da sensibilidade individual do paciente, leve sonolência poderá ocorrer após a 1ª dose; por este motivo recomenda-se aos pacientes especial cuidado ao executarem trabalhos mecânicos que requeiram atenção até que sua reação seja determinada.

Alergia: paracetamol pode causar reações cutâneas graves. Os sintomas podem incluir vermelhidão, pequenas bolhas na pele e erupção cutânea. Se ocorrer alguma dessas reações, interrompa o uso e procure ajuda médica imediatamente.

Efeitos nos olhos: os agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como a fenilefrina, podem interferir na musculatura ciliar, causando alteração no estado de acomodação de repouso dos olhos.

Efeitos na função mental: nervosismo e tremores podem ocorrer devido ao uso de fenilefrina. O uso de gotas nasais de agentes simpaticomiméticos está relacionado à ocorrência extremamente rara de alucinação. Não se pode descartar definitivamente a relação de altas doses de fenilefrina por via oral com a ocorrência de alucinação.

Também pode ocorrer aumento prolongado da pressão arterial. A fenilefrina pode ainda induzir taquicardia ou reflexo de bradicardia. Neutropenia, leucopenia, diarreia, aumento de enzimas hepáticas, dermatite de contato, *rash*, anorexia, boca seca, azia, tontura, dor de cabeça, nervosismo, fadiga, sedação, diplopia, casos raros de excitabilidade, disúria, poliúria, secura nasal e falta de ar foram reportadas do uso de carboxinamina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos casos de ingestão excessiva de paracetamol, como ingestão aguda de 7,5 g ou 140 mg/kg, o paciente deve ser monitorizado até que o médico esteja certo de não haver hepatotoxicidade.

Os sinais iniciais de superdose incluem: vômitos, náuseas, dor no quadrante superior do abdome, palidez cutânea. As evidências clínicas e laboratoriais da hepatotoxicidade podem não ser aparentes até 24 a 48 horas após a ingestão, portanto recomenda-se que o paciente fique em observação durante esse período.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível: o estômago deve ser esvaziado até 1 hora após a ingestão através de aspiração gástrica e lavagem. Recomenda-se também a administração de carvão ativado, pois paracetamol é bem adsorvido.

A estimativa da quantidade ingerida, principalmente se fornecida pelo paciente, não é um dado confiável. Portanto, a determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e a seguir a cada 24 horas durante 03 dias. O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para se obter bons resultados. O seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável: dose inicial de 150 mg/kg de peso, endovenosa por 15 minutos, seguida de infusão de 50 mg/kg de peso em 500 mL de dextrose (a 5%) por 4 horas. Depois, 100 mg/kg de peso em 1 litro de dextrose (a 5%) nas próximas 16 horas (total: 300 mg/kg de peso em 20 horas). Os principais sinais de superdosagem relacionados à fenilefrina são aumento da pressão arterial, taquicardia, tremores e arritmias cardíacas. O paciente deve receber suporte cardiovascular e tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Registro MS – 1.0497.1164

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 01, Conjunto 11 Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Bulas

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/04/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 800 mg + 20 mg + 4 mg