

## **CIBALENA A<sup>®</sup>**

ácido acetilsalicílico + paracetamol + cafeína

Frascos com 24 comprimidos revestidos **ou** cartucho com 2 **ou** 5 sachês **ou** display com 40 **ou** 96 sachês.  
Cada sachê contém 2 comprimidos revestidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE**

**Composição:** Cada comprimido revestido de CIBALENAA contém 250 mg de ácido acetilsalicílico, 250 mg de paracetamol e 65 mg de cafeína.

**Excipientes:** hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, ácido esteárico, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol, povidona, monolaureto de sorbitol, polissorbato 20, óleo mineral, ácido benzóico, emulsão de simeticona, corante FD&C azul nº 01.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

CIBALENAA é uma combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína. O paracetamol atua tanto como agente analgésico como antipirético, o ácido acetilsalicílico proporciona ação analgésica adicional e antiinflamatória por causa da inibição da síntese de prostaglandina. A cafeína exerce um efeito adjuvante sobre o paracetamol e ácido acetilsalicílico.

### **INDICAÇÕES**

CIBALENAA é indicada para alívio de dores como: dor de cabeça, dor provocada pelo resfriado e sinusite; artrites; dores musculares, dor de dente e dismenorréia (cólicas pré-menstrual e menstrual) e enxaqueca.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A análise combinada dos resultados de 3 estudos clínicos avaliaram a eficácia da combinação ácido acetil salicílico, paracetamol e cafeína em comparação ao placebo no tratamento da cefaléia e dor de cabeça quanto a redução da intensidade de dor e alívio da dor. A intensidade da dor nestes pacientes apresentou reduções em 59.3% deles versus 32.8% daqueles em placebo ( $p < 0.001$ ) duas horas após o uso da medicação. Após 6 horas, 50.8% dos pacientes que utilizaram o ácido acetil salicílico estavam sem dor enquanto apenas 23.5% dos que utilizaram placebo encontravam-se sem dor ( $p < 0.001$ ).

Consistente com estes dados, a redução da intensidade da dor e alívio da dor assim como todos os pontos secundários de avaliação de eficácia, também demonstraram a superioridade da combinação em relação ao sumatriptano, ibuprofeno ou seus componentes utilizados separadamente.

Em 6 estudos controlados com placebo ou medicação ativa demonstraram de forma consistente a eficácia para a indicação cefaléias e dor de dente. Em todos os estudos, a combinação demonstrou ser consistentemente superior ao placebo ou comparadores ativos quanto à redução da intensidade da dor ou alívio da dor durante o período de observação. Nos estudos em pacientes com dor de dente, aproximadamente 10% mais pacientes estavam livres da dor 2 horas após a administração em comparação ao usuários de paracetamol isoladamente e 20% mais pacientes quando comparado ao placebo. De acordo com estes estudos demonstra-se que a combinação ácido acetil salicílico, paracetamol e cafeína é um tratamento efetivo para algias e dores menores.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Os resultados pré-clínicos da combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína não demonstram nenhuma sinergia de toxicidade aguda<sup>1</sup>.

**ácido acetilsalicílico:** a toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 920-4000 mg / kg para o ácido acetilsalicílico<sup>2</sup>. Os principais sinais de toxicidade foram hemorragias e úlceras gástricas. Os dados não clínicos disponíveis indicam que o ácido acetilsalicílico não é mutagênico, exceto em doses mais elevadas que as do produto em questão e não é carcinogênico. Não foi relatada nenhum efeito do

ácido acetilsalicílico sobre a fertilidade. Existe evidência de potencial fetotóxico e teratogênico em doses maternas tóxicas<sup>3</sup>.

**paracetamol:** os dados não clínicos disponíveis indicam que o paracetamol não é teratogênico, mutagênico e carcinogênico. A toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 760 – 3900 mg/kg. Os principais sinais de toxicidade hepáticas foram lesões/necroses centrolobular<sup>4,5</sup>. A superdose pode causar toxicidade hepática grave.

**caféina:** a toxicidade aguda por administração oral (DL50) em roedores e não roedores foi 155-2300 mg / kg de caféina. Os principais sinais de toxicidade foram as alterações do sistema nervoso central e cardiovascular. Os dados não clínicos disponíveis indicam que não é mutagênico ou carcinogênico<sup>6</sup>.

### Referência Bibliográfica

1. Lehmann H, Hirsch U, Bauer E, Bauer M, Greischel A, Schmid J, Schneider P (1996). Studies on the chronic oral toxicity of an analgesic drug combination consisting of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine in rats including an electron microscopical evaluation of kidneys. *Arzneimittelforschung*; 46(9):895-905.
2. ChemID (2004). Acetaminophen, Aspirin, Caffeine (all last modified 09-Sep-2004). U.S. National Library of Medicine, ChemIDplus Advanced. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>, accessed 18-Mar-2007.
3. HSDB (2005). Aspirin. Hazardous Substances Data Bank Number 652, last revision date 24-Jun-2003). U.S. National Library of Medicine; <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>, accessed 03-Apr-2007.
4. CPDB (2006). The Carcinogenic Potency Database (CPDB). Gold LS, Slone TH, Manley NB, Garfinkel GB, Ames BN. Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, CA 94720, USA. (<http://potency.berkeley.edu>). Entries for acetaminophen, aspirin and caffeine, last updated 03-Apr-2006.
5. Rannug U, Holme JA, Hongslø JK, Sram R (1995). International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. An evaluation of the genetic toxicity of paracetamol. *Mutat Res*; 327(1-2):179-200.
6. HSDB (2009) Caffeine [www.toxnet.nlm.nih](http://www.toxnet.nlm.nih)

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CIBALENAA é uma combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e caféina. O paracetamol atua tanto como agente analgésico como antipirético, o ácido acetilsalicílico proporciona ação analgésica adicional e antiinflamatória por causa da inibição da síntese de prostaglandina. A caféina exerce um efeito adjuvante sobre o paracetamol e ácido acetilsalicílico.

#### Características Farmacocinéticas

**ácido acetilsalicílico:** em geral, a absorção é rápida e total após administração oral. É hidrolisado para salicilato, principalmente no trato gastrointestinal, fígado e sangue; o salicilato é metabolizado principalmente no fígado.

**paracetamol:** é facilmente absorvido a partir do trato gastrointestinal, as concentrações máximas de pico plasmático ocorrem de 30 minutos a 2 horas após a ingestão. É metabolizado no fígado e excretado na urina, principalmente como conjugado glucurônico e sulfato. Menos de 5% da dose é excretada como paracetamol inalterado. A meia-vida de eliminação varia de 1 a 4 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é desprezível nas concentrações terapêuticas habituais, mas aumenta em concentrações mais elevadas.

Oxidases hepáticas de função mista produzem um metabólito hidroxilado, normalmente em pequena quantidade, e que geralmente perde a toxicidade mediante a conjugação com glutatona hepática. Esse metabólito pode acumular-se após a superdose de paracetamol e produzir dano hepático.

**caféina:** é absorvida de maneira rápida e completa após administração oral, produzindo pico plasmático entre 5 e 90 minutos após a dose em indivíduos em jejum. Não há provas de metabolismo pré-sistêmico. Nos adultos, a eliminação ocorre principalmente através do metabolismo hepático.

Em adultos, há uma acentuada variabilidade individual na taxa de eliminação. A média de meia-vida de eliminação plasmática é de 4,9 horas com um intervalo de 1,9 -12,2 horas. A caféina é distribuída em todos os fluidos corporais. A média de ligação da caféina às proteínas plasmáticas é de 35%. A caféina é metabolizada quase por meio de oxidação, desmetilação e acetilação, e é excretada na urina. Os principais metabólitos são 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina (paraxantina). Os metabólitos menores incluem ácido 1-metilúrico e 5-acetil-amino 6-formilamina-3-metil uracilo.

#### **Combinação**

Por causa da combinação dos três ingredientes ativos, a quantidade de cada um é baixa. Portanto, não existe uma saturação dos processos de eliminação com os consequentes riscos de aumento de meia-vida e toxicidade. A absorção dos três princípios ativos é rápida, tal como descrito nas propriedades farmacocinéticas individuais. Não foram observadas interações.

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

CIBALENAA está contra-indicada para as seguintes condições: hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; reação alérgica antecedente a qualquer outro analgésico ou antipirético; gravidez (terceiro trimestre) e lactação (vide item “Gravidez e Lactação”).

**Não use outro medicamento que contenha paracetamol.**

**Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos de idade.**

#### **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Se seu paciente tiver: asma, problemas de coagulação, úlceras ou problemas estomacais como acidez, desconforto gástrico e dor de estômago que não se cura ou é recorrente.

Se o paciente apresentar: dor de cabeça forte (enxaqueca) nunca antes diagnosticada; dores de cabeça fortes (enxaqueca) diferentes das usuais, febre e rigidez do pescoço; dores de cabeça que iniciaram por uma lesão na cabeça, esforço, tosse ou flexão; primeira dor de cabeça depois de 50 anos de idade; dores de cabeça diárias; dor de cabeça tão severa que requer repouso; problemas ou efeitos secundários sérios ao tomar outro medicamento redutor da dor ou febre; vômito causado pela dor de cabeça.

Uso concomitante com os seguintes medicamentos: anticoagulantes ou medicamentos utilizados para tratar diabetes, gota ou artrite; qualquer outro medicamento que contenha paracetamol, ácido acetilsalicílico ou qualquer outro redutor da dor ou febre.

#### **Outras advertências:**

O paciente não deverá exceder a dose recomendada, não usar CIBALENAA por mais de 5 dias para dor ou 3 dias para febre, sem consultar um médico.

Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou se apresentar novos sintomas, o paciente deverá consultar um médico.

O ácido acetilsalicílico pode causar uma reação alérgica grave que inclui erupções, inflamação facial, asma ou choque.

O uso de altas doses de paracetamol pode provocar danos hepáticos graves.

**CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAR GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESTE MEDICAMENTO.**

**Atenção: este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

#### **Advertência sobre o álcool:**

As bebidas alcoólicas deverão ser evitadas, uma vez que a combinação do álcool com paracetamol e ácido acetilsalicílico pode causar danos hepáticos e sangramento no estômago. Por esta razão, o paciente que

consome três ou mais doses de bebida alcoólica por dia, deverá consultar um médico antes de usar CIBALENAA.

**Advertência em relação a cafeína:**

A dose recomendada para este produto contém aproximadamente tanta cafeína quanto uma xícara de café. Ao tomar este medicamento, o paciente deverá limitar o uso do medicamentos, alimentos ou bebidas que contenham cafeína, uma vez que a cafeína pode causar nervosismo, irritabilidade, insônia e ocasionalmente aumento dos batimentos cardíacos.

**Gravidez e Lactação**

Recomenda-se precaução quando utilizado em pacientes grávidas. A exposição in útero do ácido acetilsalicílico está associada a hipertensão pulmonar persistente.

Não utilizar ácido acetilsalicílico durante os últimos 3 meses de gravidez, a menos que indicado pelo médico, pois poderá causar problemas no feto ou complicações durante o parto. O uso excessivo de ácido acetilsalicílico durante os últimos 3 meses de gestação pode aumentar a duração da gravidez, prolongar o trabalho ou causar outros problemas durante o parto. O uso regular de ácido acetilsalicílico, no final da gravidez pode causar efeitos indesejados sobre o coração ou o fluxo sanguíneo do feto ou recém-nascido. Foram relatadas hemorragias e complicações hemorrágicas associadas com salicilato em bebês cujas mães consumiram ácido acetilsalicílico durante a gravidez.

É recomendado que as mulheres grávidas diminuam ao mínimo a ingestão de cafeína, porque há dados controversos do efeito da cafeína sobre o feto, incluindo perda fetal durante a gravidez.

CIBALENAA não é recomendada durante a lactação. Uma vez que o ácido acetilsalicílico aparece no leite materno, existe um risco potencial de síndrome de Reye e hipoprotrombinemia em recém-nascidos com deficiência de vitamina K. A cafeína também aparece no leite materno e pode estar associada a irritabilidade e dificuldade do sono, uma vez que o recém-nascido a libera lentamente.

**Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

**Uso em idosos**

Os idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos dos medicamentos e por isso deverão seguir as indicações de seu médico durante o tratamento.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações medicamentosas e com outras substâncias são bem conhecidas e não há indicações de que eles podem mudar com o uso combinado. Não há interações relevantes de segurança entre ácido acetilsalicílico e paracetamol.

**ácido acetilsalicílico**

Um aumento do pico das concentrações de salicilato no plasma pode ser produzido pela ingestão concomitante de metoclopramida, dipiridamol ou metoprolol. De forma inversa, os corticosteróides e contraceptivos orais pode reduzir os níveis plasmáticos devido ao aumento da eliminação de salicilato. A depuração renal de ácido acetilsalicílico também pode aumentar com os antiácidos e adsorbantes por conta da alcalinização da urina. O ácido acetilsalicílico compete pelos sítios combinatórios das proteínas plasmáticas com outros fármacos como a antivitaminas K e antiinflamatórios não esteroidais (AINES: diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, etc) O ácido acetilsalicílico pode melhorar a atividade de vários fármacos, por exemplo, metotrexato, fenitoína e valproato devido a redução da depuração renal. Existe também um efeito anticoagulante acumulativo na co-administração de ácido acetilsalicílico com heparina, trombolíticos, anticoagulantes orais ou outros antiagregantes plaquetários. Em contrapartida, o ácido acetilsalicílico pode diminuir os efeitos dos uricosúricos, tais como o probenecida e sulfipirazona.

**paracetamol**

As interações medicamentosas com paracetamol geralmente são menores e só se tornam significativas quando os fármacos concomitantes têm baixo índice terapêutico, tais como os anticoagulante (por exemplo, varfarina e cumarina) e anticonvulsivantes. O uso concomitante de paracetamol com AINES possivelmente aumentará

o risco de efeitos adversos renais. O paracetamol prolonga a meia-vida do cloranfenicol. O probenecida interfere com o metabolismo do paracetamol.

A evidência mais recente sustenta que a hepatotoxicidade do paracetamol não aumenta com fármacos antiepilépticos, fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina. Os tratamentos para a tuberculose, isoniazida e rifampicina aumentam a hepatotoxicidade do paracetamol.

#### **caféina**

A caféina interage com outros fármacos que participam na via do citocromo P450 hepático. Poderá aumentar a meia-vida de eliminação da caféina, assim como reduziu depuração com alguns agentes antibacterianos (ciprofloxacina, enoxacina e ácido pipemídico), o antifúngico terbinafina e contraceptivos orais. O antidepressivo fluvoxamina é um potente inibidor do citocromo hepático que metaboliza a caféina (CYP1A2) e também prolonga significativamente a meia-vida de eliminação da caféina. Foi relatado o efeito oposto com fenitoína e fenilpropanolamina. A caféina antagoniza os efeitos hipnóticos do diazepam. A caféina e clozapina podem interagir através de ambos mecanismos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e pode aumentar a depuração renal do lítio.

#### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Uso oral. Manter o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Para dores leves a moderadas:** tomar 2 comprimidos um copo de água, podendo repetir a dose cada 6 horas, não administrar mais de 8 comprimidos em 24 horas. **Para enxaqueca:** tomar apenas uma dose de 2 comprimidos em 24 horas. Se após uma dose a enxaqueca persistir, consulte um médico.

O início de ação ocorre aproximadamente em 15 minutos após a administração oral. O tempo de ação deste medicamento poderá variar de paciente para paciente.

#### **REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Reações alérgicas, zumbido nos ouvidos, perda da audição, a área da dor fica vermelha ou inflama.

Se aparecer qualquer um destes efeitos indesejáveis, o tratamento deve ser suspenso e o paciente deverá consultar um médico.

Em caso de alergia, deverá procurar um médico imediatamente.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **SUPERDOSE**

Tomar mais do que a dose recomendada pode causar sérios problemas de saúde, inclusive danos hepáticos sérios. Em caso de superdose, o paciente deverá buscar imediatamente orientação médica ou dirigir-se a um centro de controle de intoxicação. A atenção médica rápida é crítica para os adultos, assim como para as crianças, inclusive quando não há sinais ou sintomas.

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

**DIZERES LEGAIS**

Reg. MS - 1.0068.0029

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779

Produzido por: Novartis Consumer Health, Inc – Lincoln - EUA

Embalado por: Sharp Corporation – Allentown - EUA **Ou**

Embalado por: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. - Cambé – PR **Ou**

Embalado por: Boehringer Ingelheim - São Paulo – SP

**Ou**

Produzido por: Novartis Consumer Health, Inc – Lincoln - EUA

Embalado por: Novartis Biociências S.A. - Taboão da Serra – SP

**Ou**

Fabricado por: Novartis Consumer Health, Inc – Lincoln - EUA

Importado por: Novartis Biociências S.A. - Av. Prof. Vicente Rao, 90, São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30 - Indústria Brasileira

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho



**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**

**VPS02**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (03.10.2012)

