

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. Denominación:

Nombre: GripAliv noche comprimidos recubiertos

Principios activos: Paracetamol, Fenilefrina Clorhidrato y Carbinoxamina Maleato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

2. Presentación:

Cada comprimido recubierto día contiene (color amarillo):

Paracetamol: 400 mg

Fenilefrina Clorhidrato: 20 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Almidón Pregelatinizado, Ácido Esteárico, estearato de magnesio, Povidona, Crospovidona, alcohol polivinílico, macrogol, Colorante Amarillo FD&C N°10, Talco, Dióxido de Titanio, Colorante Amarillo FD&C N°6.

Cada comprimido recubierto noche contiene (color verde):

Paracetamol: 400 mg

Carbinoxamina Maleato: 4 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Almidón Pregelatinizado, Ácido esteárico, estearato de magnesio, Povidona, Crospovidona, macrogol, Colorante amarillo FD&C N°6, Colorante Amarillo FD&C N°10, Colorante Azul FD&C N°1, Talco, Dióxido de Titanio.

3. Fórmulas:

Fórmula Molecular Paracetamol: $C_8 H_9 NO_2$

P.M: 151,17 g/mol

Fórmula Molecular Fenilefrina Clorhidrato: $C_9 H_{13} NO_2 HCl$

P.M: 203,67 g/mol

Fórmula Molecular Carbinoxamina Maleato: $C_{16} H_{19} Cl N_2 O$

P.M: 290,79 g/mol

4. Categoría:

Analgésico, Antipirético, Antihistamínico, Antigripal.

5. Indicaciones terapéuticas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Este medicamento está indicado para el tratamiento de los síntomas de la gripe y el resfrío común, analgésico y antipirético. Se indica también en los procesos que involucran las vías aéreas superiores, como descongestionante nasal.

6. Posología y modo de administración :

Una dosis se compone de 2 comprimidos (1 amarillo + 1 verde).

Adultos y niños mayores de 12 años: **Tomar 2 comprimidos (1 amarillo + 1 verde) cada 8 horas con un vaso de agua**

Respetar un intervalo de 8 horas entre las dosis de mañana, tarde y noche.

No tomar más de 4 dosis en 24 horas.

La dosis diaria máxima recomendada de paracetamol es de 4000 mg, la de fenilefrina es de 120 mg y la de la carbinoxamina es de 32 mg.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

Para la seguridad y eficacia de esta presentación, GripAliv no debe administrarse por vías no recomendadas. La administración debe ser sólo por vía oral.

7. Farmacología:

Las bases farmacológicas de GripAliv están apoyadas en los efectos terapéuticos globales de sus principios activos, cada uno de ellos destinado al específico control de los síntomas observados en los procesos congestivos de las vías aéreas superiores, como resultado se observa un alivio para el paciente. En su formulación se encuentra: paracetamol - analgésico y antipirético; fenilefrina clorhidrato - vasoconstrictor, que alivia la congestión nasal, y carbinoxamina maleato - antihistamínico.

El mecanismo de acción del paracetamol en la analgesia no está completamente establecido, pudiendo ejercer su acción inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica también puede ocurrir debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan a los receptores debido a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética del paracetamol se basa en su acción en el centro hipotalámico (centro de regulación de la temperatura corporal), produciendo vasodilatación periférica, aumentando el flujo sanguíneo directo en la piel, causando transpiración y la consiguiente disminución de la temperatura. Esta acción central probablemente implica la inhibición de la síntesis de la prostaglandina en el hipotálamo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El paracetamol administrado por vía oral tiene una rápida absorción, con un peak de concentración plasmática entre 10 y 60 minutos después de la ingestión, una biodisponibilidad del 60% al 98%. El volumen de distribución es de 1 a 2 L/kg. Su metabolización ocurre en el hígado, cerca del 25% de la droga sufre el metabolismo de primer paso. La excreción es renal y de 1% al 4% se excreta inalterado en la orina. La depuración renal es de 13,5 L/h y la vida media de eliminación es de 2-4 horas en pacientes sanos.

La fenilefrina es una amina simpaticomimética de acción directa, aunque actúa también de forma indirecta mediante la liberación de norepinefrina en los lugares de almacenamiento. Como vasopresor, actúa sobre los receptores alfa-adrenérgicos para producir vasoconstricción, lo que aumenta la resistencia periférica, es decir, proporciona una constricción de las arteriolas dilatadas dentro de la mucosa y una reducción del flujo sanguíneo del área edematosa. Después de la administración oral, la vasoconstricción en la mucosa nasal alivia la congestión nasal. En dosis terapéuticas, esta sustancia causa poco o ningún estímulo en el sistema nervioso central.

La fenilefrina cuando se administra por vía oral tiene una absorción irregular y una biodisponibilidad del 38%. El volumen de distribución es superior a 40 L/kg. La fenilefrina se metaboliza extensamente en la pared intestinal y moderadamente en el hígado. La excreción es renal (80% a 86%) y la vida media de eliminación es 2-3 horas.

La carbinoxamina actúa por antagonismo competitivo de la histamina, a través del bloqueo de sus receptores H1, interfiriendo con la acción de la histamina principalmente en los capilares que irrigan mucosas y nervios sensoriales de las áreas nasales y adyacentes. La carbinoxamina es capaz de interferir con ciertas acciones inhibitoras de las secreciones de la acetilcolina de la nariz, boca y faringe, frecuentemente provoca depresión del sistema nervioso central.

La media de vida sérica de la carbinoxamina se estima en 10 a 20 horas y su excreción es renal.

Resultados de eficacia:

Un estudio realizado con la combinación de paracetamol, carbinoxamina maleato y fenilefrina clorhidrato, comparó la eficacia del producto referente con otras dos formas de asociación que contienen dipirona sódica, cafeína y clorfenamina maleato, se evaluó a 178 pacientes con edades entre los 18 y 65 años, que presentaban signos y síntomas de gripe y resfrío. La evaluación de eficacia se realizó a través de cuestionario dirigido a los pacientes de acuerdo con la Escala Visual Analógica (EVA) y a través de evaluación clínica realizada por un médico. Se demostró que el producto referente es eficaz en el tratamiento sintomático de gripe y resfrío, presentando equivalencia terapéutica y tolerancia similar a las otras asociaciones evaluadas.

8. Información para su prescripción:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Precauciones:

Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel.

Pacientes con problemas cardíacos, presión arterial alta, asma, diabetes, problemas de tiroides y problemas hepáticos deben estar bajo supervisión médica para hacer uso de GripAliv.

GripAliv debe administrarse con precaución en pacientes con función renal o hepática comprometidas. Aunque existen pocos informes de disfunción hepática por el uso de paracetamol en dosis habituales, es aconsejable monitorear la función hepática en los casos de uso prolongado.

Pacientes ancianos: la fenilefrina puede causar un aumento pronunciado de la presión arterial en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución al administrar GripAliv en pacientes de edad avanzada.

GripAliv no debe utilizarse en conjunto con otros medicamentos que contengan paracetamol en su formulación, debido al riesgo de toxicidad hepática.

Durante el tratamiento, los pacientes no deben conducir vehículos u operar máquinas, ya que su atención y habilidad pueden estar perjudicadas.

Embarazo - Categoría C.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. GripAliv está contraindicado en los 3 primeros meses de embarazo, después de este período deberá ser administrado sólo en caso de necesidad bajo control médico.

Este medicamento puede causar dopaje.

Advertencias:

- No administrar por más de cinco días en caso de dolor, por más de tres días en caso de fiebre, o por más de dos días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico.
- El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.
- Si los síntomas de fiebre y dolor no se alivian al cabo de 3 o 4 días, puede significar la presencia de otra enfermedad grave.
- Paracetamol puede causar efectos dermatológicos que graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba paracetamol, indique a sus pacientes cómo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyalas acerca de que deben discontinuar el paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

- Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior a la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales de adultos y niños mayores de 12 años).
- Informe a sus pacientes que paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Contraindicaciones:

GripAliv no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula.

GripAliv no se puede utilizar en pacientes con úlcera péptica, enfermedad de las arterias coronarias grave, hipertensión grave, insuficiencia hepatocelular grave o enfermedad hepática activa, o en tratamiento con inhibidores de la MAO (monoamino oxidasa).

Este medicamento está contraindicado para su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Este medicamento está contraindicado para menores de 12 años.

Interacciones medicamentosas:

- Debido a la acción de potenciación de anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo, warfarina y acenocumarol), GripAliv no debe utilizarse concomitantemente con estos medicamentos. Se debe utilizar con cautela en pacientes que consumen regularmente alcohol, barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital y tiopental), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina y nortriptilina) y carbamazepina, debido al riesgo de sobrecarga metabólica o un posible agravamiento del compromiso hepático existente.
- Debido al riesgo de una crisis hipertensiva, GripAliv no debe utilizarse concomitantemente con medicamentos que eleven la presión arterial, o con medicamentos de la clase inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (IMAO) (por ejemplo, fenelzina e iproniazida).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- El uso concomitante de fenitoína y GripAliv resulta en una disminución de la eficacia del paracetamol y un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad.
- El probenecid causa una reducción en cerca de dos veces del aclaramiento de paracetamol por inhibir su conjugación con ácido glucurónico.
- Los medicamentos anticolinérgicos pueden predisponer al paciente a una actividad anticolinérgica excesiva si se administra conjuntamente con carbinoxamina.
- La asociación de antihistamínicos y procarbazina puede causar depresión del sistema nervioso central (SNC).
- El uso de paracetamol puede generar un resultado falso positivo para la cuantificación del ácido 5-hidroxiindolacético en exámenes urinarios. También puede resultar en un falso aumento de los niveles séricos de ácido úrico.
- La administración concomitante de paracetamol con alimentos disminuye el peak de concentración plasmática de esta sustancia.

9. Reacciones adversas:

Se han notificado efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotermia, palpitaciones y palidez. Un uso prolongado puede provocar discrasias sanguíneas. Estudios de post-comercialización de paracetamol raramente han reportado los siguientes eventos adversos: trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, aumento de enzimas hepáticas, también se han notificados casos de aplasia medular. El uso prolongado puede causar necrosis papilar renal.

Dependiendo de la sensibilidad individual de cada paciente, una leve somnolencia puede ocurrir después de la 1ª dosis de GripAliv; Por este motivo se recomienda a los pacientes especial cuidado al realizar trabajos mecánicos que requieran atención hasta que su reacción mejore.

Alergia: el paracetamol puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento, pequeñas burbujas en la piel y erupción cutánea. Si ocurre alguna de estas reacciones, interrumpa el uso y busque ayuda médica inmediatamente.

Efectos en los ojos: los agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como la fenilefrina, pueden interferir en la musculatura ciliar, causando alteración en el estado de acomodación de reposo de los ojos.

Efectos en la función mental: nerviosismo y temblores pueden ocurrir debido al uso de fenilefrina. El uso de gotas nasales de agentes simpaticomiméticos están relacionados con la extremadamente rara

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ocurrencia de alucinaciones. No se puede descartar definitivamente la relación de altas dosis de fenilefrina por vía oral con la ocurrencia de alucinaciones.

También puede ocurrir un aumento prolongado de la presión arterial. La fenilefrina puede inducir taquicardia o un reflejo de bradicardia.

Neutropenia, leucopenia, diarrea, aumento de enzimas hepáticas, dermatitis de contacto, rash, anorexia, boca seca, acidez, mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, fatiga, sedación, diplopía, casos raros de excitabilidad, disuria, poliuria, sequedad nasal y falta de aire, han sido notificados por el uso de carbinoxamina.

10. Sobredosis:

En los casos de ingestión aguda de paracetamol, a partir de 7,5 g o 140 mg / kg, el paciente debe ser monitoreado hasta que el médico esté seguro de no existir hepatotoxicidad.

Las señales iniciales de sobredosis incluyen: vómitos, náuseas, dolor en el cuadrante superior del abdomen, palidez cutánea. Las evidencias clínicas y de laboratorio de hepatotoxicidad pueden no ser aparentes hasta 24 a 48 horas después de la ingestión, por lo que se recomienda que el paciente permanezca en observación durante ese período.

El tratamiento debe iniciarse lo más rápido posible: el estómago debe vaciarse hasta 1 hora después de la ingestión, a través de aspiración gástrica y lavado. Se recomienda también la administración de carbón activado, porque el paracetamol es bien adsorbido.

La estimación de la cantidad ingerida, principalmente si es proporcionada por el paciente, no es un dato confiable. Por lo tanto, la determinación de la concentración sérica de paracetamol debe obtenerse lo más rápido posible, no más de 4 horas después de la ingestión.

La determinación de la función hepática debe obtenerse inicialmente y, a continuación, cada 24 horas, durante 3 días.

El antídoto, N-acetilcisteína, debe administrarse con urgencia y dentro de las 16 primeras horas después de la ingestión para obtener buenos resultados. El siguiente esquema puede ser utilizado con N-acetilcisteína inyectable: dosis inicial de 150 mg /kg de peso intravenosa durante 15 minutos, seguida de una infusión de 50 mg /kg de peso en 500 mL de dextrosa al 5%, durante 4 horas. Después, 100 mg /kg de peso en 1 litro de dextrosa al 5% en las próximas 16 horas (total: 300 mg /kg de peso en 20 horas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los principales signos de sobredosis relacionados con fenilefrina son un aumento de la presión arterial, taquicardia, temblores y arritmias cardíacas. El paciente debe recibir soporte y tratamiento sintomático.

11. Condiciones de almacenamiento:

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, almacenar a no más de 30°C.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

12. Referencias:

13. Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med.* 2005. Dec; 99(12):1477-84.
14. 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.
15. Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carbinoxamine – A clinical appraisal. *J Allergy* 25(5) :521-524, November, 1954.
16. Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children’s cough and cold medicines. 2008 Oct 7.
17. 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.
18. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs.* 1981 Jun;21(6):438-43.
19. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.
20. 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.
21. Ghorayeb N. Aviação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GRIPALIV NOCHE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. Rev Bras Med
2006:219-23

22. 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.
23. 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.
24. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF Antihistamines for the common cold. Cochrane. Database Syst Rev. 2003 ;(3):CD001267.
25. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ;(3):CD001953.