

Trimedal®

Comprimido revestido

**500mg paracetamol + 0,5 mg maleato de dimetindeno + 2mg de cloridrato de
fenilefrina + 15mg rutosídeos + 40mg ácido ascórbico**

TRIMEDAL®

Paracetamol

Maleato de dimetindeno

Cloridrato de fenilefrina

Rutosídeos

Ácido ascórbico

Comprimidos revestidos. Embalagens com 4, 8, 10 ou 24 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS)

Composição – Cada comprimido revestido de TRIMEDAL® contém:

Paracetamol	500 mg
Maleato de dimetindeno	0,5 mg
Cloridrato de fenilefrina	2 mg
Rutosídeos	15 mg
Ácido ascórbico	40 mg

Excipientes – celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, amido, álcool polivinílico, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, macrogol, povidona, etilcelulose, dióxido de silício, corante azul e óxido de ferro preto.

Atenção: Este medicamento poderá apresentar pequenas manchas amareladas, porém, sua eficácia permanece inalterada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

A associação dos componentes da fórmula de TRIMEDAL® confere ao produto propriedades analgésica, antitérmica, anti-histamínica e descongestionante das mucosas respiratórias. Por sua ação conjunta, TRIMEDAL® é indicado para o alívio dos sintomas da gripe e resfriados comuns.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de um estudo sobre os efeitos de drogas analgésicas (Abbott & Hellemans, 2000) indicaram que os efeitos antinociceptivos do paracetamol refletem uma combinação de ações centrais e periféricas, sem envolver a inibição da enzima ciclo-oxigenase. Um estudo de 2004 (Perrott et al) avaliou 17 outros estudos duplo-cegos randomizado com crianças que receberam dose única de paracetamol ou ibuprofeno para tratar febre ou dor de intensidade moderada a grave. Os resultados mostraram eficácia comparável em relação ao alívio da dor, além de eficácia antitérmica dos dois medicamentos e semelhantes perfis de tolerabilidade. Para enfatizar o poder analgésico do paracetamol, citamos um estudo randomizado e duplo-cego de Lipton et al (2000), cuja conclusão foi que doses altas de paracetamol foram altamente eficazes no tratamento da dor e outros sintomas de enxaqueca, sabidamente um quadro de dor altamente incapacitante.

Da mesma maneira que nos estudos anteriores, o paracetamol mostrou bem tolerado e com excelente perfil de segurança.

A fim de avaliar a atividade anti-histamínica do maleato de dimetindeno, Rehn et al (1990) utilizaram um modelo de provocação com histamina em voluntários saudáveis e administraram maleato de dimetindeno ou placebo em um regime cruzado e duplo-cego. Os resultados foram significativamente diferentes em favor do dimetindeno ($p = 0,0028$), com tempo médio de permanência dos efeitos inibitórios de 13 horas. A atividade anti-histamínica do maleato de dimetindeno foi comparada à do maleato de clorfeniramina em 60 voluntários saudáveis, em um estudo cruzado e duplo-cego (Bhatt, 1991). Comparadas com o placebo, ambas as drogas foram eficazes na redução da alergia induzida pela histamina ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Todavia, o dimetindeno mostrou melhores resultados que a clorfeniramina ($p < 0,01$), sendo esta melhora dose-dependente.

Em 2007, uma análise realizada por Kollar et al avaliou oito estudos duplo-cegos e contra placebo (sendo sete cruzados), sobre a eficácia da fenilefrina oral como descongestionante nasal em adultos com congestão associada ao resfriado comum. Em quatro estudos, foram verificadas diferenças significantes em favor da fenilefrina ($p \leq 0,05$), tanto nos tempos primários de avaliação como 90 minutos após a administração das doses, utilizando-se tanto os modelos de efeitos fixos e aleatórios; nos tempos 45, 120

e 180 minutos após a dose, a fenilefrina mostrou-se significativamente mais eficaz que o placebo no modelo de efeitos fixos. Após 60 minutos da administração, a resistência aérea nasal caiu em média 16% a mais nos indivíduos que receberam fenilefrina do que nos que receberam placebo, sendo geralmente \geq 20% dos 60 a 180 minutos após a administração.

O acréscimo de rutosídeos à fórmula de TRIMEDAL[®] tem como justificativa seu efeito sobre a preservação de células endoteliais venosas agredidas por espécies reativas de oxigênio (radicais livres). De fato, os flavonóides são bem conhecidos por suas potentes propriedades antioxidantes, embora sem um mecanismo de ação definido. Um dos estudos a explorar tal ação foi realizado por Gong et al (2010), onde foi postulado o efeito protetor dos rutosídeos contra a apoptose das células endoteliais humanas induzida pelo peróxido de hidrogênio. Os resultados mostraram que o tratamento prévio com rutina atenuou significativamente tal processo de apoptose, devido à ação contra os radicais livres, além de apresentar outros efeitos protetores em nível celular. O efeito do ácido ascórbico mostrando seu efeito preventivo e adjuvante no tratamento de gripes e resfriados foi avaliado em diversos estudos, incluindo uma de revisão realizada por Banerjee & Kaul (2010). Nesta revisão, os autores avaliam resultados de estudos clínicos e experimentais que suportam o uso do ácido ascórbico em indivíduos infectados pelos vírus do resfriado comum e da gripe. Uma outra análise (Ely, 2007) defende veementemente a importância do ácido ascórbico na integridade celular em pacientes de risco ou infectados por vírus causadores de gripes.

Referências Bibliográficas

1. Perrott DA et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jun;158(6):521-6.
2. Lipton RB et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled, population-based study. *Arch Intern Med.* 2000 Dec 11-25;160(22):3486-92.
3. Abbott FV, Hellemans KG. Phenacetin, acetaminophen and dipyrrone: analgesic and rewarding effects. *Behav Brain Res.* 2000 Jul;112(1-2):177-86.
4. Bhatt AD et al. Comparative effect of dimethindene maleate and chlorpheniramine maleate on histamine-induced weal and flare. *J Int Med Res.* 1991 Nov-Dec;19(6):479-83.
5. Rehn D et al. Effect-kinetic characterization of dimethindene maleate following oral administration (Fenistil, Tropfen). *Fundam Clin Pharmacol.* 1990;4(6):673-83.
6. Kollar C. 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.
7. Gong G et al. Rutin inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis through regulating reactive oxygen species mediated mitochondrial dysfunction pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2010 Feb 25;628(1-3):27-35. Epub 2009 Nov 25.
8. Banerjee D, Kaul D. Combined inhalational and oral supplementation of ascorbic acid may prevent influenza pandemic emergency: a hypothesis. *Nutrition.* 2010 Jan;26(1):128-32.
9. Ely JT. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007 Jul;232(7):847-51.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O paracetamol ou acetaminofeno é um derivado paraminofenólico, com destacada ação analgésica e antitérmica. Seu mecanismo analgésico dá-se predominantemente pela inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e, em menor extensão, pelo bloqueio periférico da dor. Como antitérmico, age diretamente no centro termorregulador hipotalâmico alterado nos processos infecciosos virais. O maleato de dimetindeno, um derivado das alquilaminas, atua como antagonista específico dos receptores histamínicos H1. Por esse

motivo, faz parte da formulação de TRIMEDAL[®] com o objetivo de aliviar os sintomas alérgicos que costumam estar presentes nas infecções virais do trato respiratório superior, como secreção nasal (coriza) e ocular (lacrimajamento). A maioria dos derivados de alquilamina normalmente possui significativa ação sedativa, apesar de tenderem a produzir também estimulação paradoxal do sistema nervoso central. Da mesma forma que outros derivados de alquilamina, o maleato de dimetindeno apresenta ação sedativa. O cloridrato de fenilefrina é um simpatomimético que estimula diretamente os receptores alfa-adrenérgicos das vias aéreas e lacrimais, provocando vasoconstrição local e o consequente descongestionamento das mucosas nasal e conjuntival. A fenilefrina pode ser usada isoladamente ou em associação a outras substâncias no combate aos sintomas inflamatórios das vias respiratórias superiores, causando pouca ou nenhuma estimulação adrenérgica no sistema nervoso central.

Os rutosídeos pertencem ao grupo dos flavonóides, fazendo parte do complexo vitamínico P. Sua principal contribuição é na manutenção da normalidade dos vasos sanguíneos, ao diminuir a permeabilidade capilar aumentada durante qualquer processo inflamatório.

O ácido ascórbico (vitamina C), substância hidrossolúvel, é conhecido por seus efeitos antioxidantes e por ser essencial em muitas etapas do metabolismo celular. A vitamina C, além de ser bem empregada em seus estados carenciais, tem feito parte do tratamento sintomático de gripes e resfriados, uma vez que as necessidades dessa vitamina aumentam na vigência de processos infecciosos.

CONTRAINDICAÇÕES

TRIMEDAL[®] é contraindicado para pacientes com hipertensão arterial grave ou doença arterial coronariana grave, arritmias cardíacas complexas e em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. O uso de TRIMEDAL[®] é contraindicado na gravidez e lactação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Compostos que contém cloridrato de fenilefrina, como TRIMEDAL[®], devem ser administrados com extremo cuidado em pacientes idosos, com hipertireoidismo, hipertensão arterial, bradicardia, bloqueio cardíaco, doença arterial coronariana ou cardiovascular. TRIMEDAL[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes com comprometimento grave da função renal ou hepática.

NÃO USE OUTRO PRODUTO QUE CONTENHA PARACETAMOL.

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

Pacientes idosos

Por conter fenilefrina, TRIMEDAL[®] deve ser administrado com cautela em pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de TRIMEDAL[®] com os seguintes fármacos é contra-indicado, em virtude de possível ocorrência de interação medicamentosa: outros agentes simpatomiméticos, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, metildopa e guanetidina.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade.

Aspectos físicos e organolépticos: comprimido revestido, redondo, biconvexo e de cor azul.

TRIMEDAL[®] tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Em média, 1 comprimido de 8 em 8 horas, ou a critério médico. Ingerir os comprimidos inteiros, sem mastigá-los.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

TRIMEDAL[®] é bem tolerado. Em geral, as possíveis reações adversas decorrem da estimulação simpática e assemelham-se às produzidas pela efedrina, tais como palidez, palpitações, taquicardia, dor ou desconforto precordial, ansiedade, inquietação, fraqueza, tremores, tonturas, insônia e cefaléia. No entanto, também pode ser observada sonolência como reação adversa, devido à presença de um antihistamínico, derivado das alquilaminas, em sua formulação.

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 a Vigilância Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

No caso de superdose, podem ocorrer aumento da pressão arterial, cefaléia, palpitações, parestesias, vômitos e, em casos extremos, convulsões, devendo o paciente ser orientado a procurar um médico imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0107.0334

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira CRF/RJ: 18.875

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda

Taboão da Serra – SP

Registrado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro – RJ – Brasil.

CNPJ: 33.247.743/0001-10 - INDUSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas	
Data do Expediente	No. expediente	Assunto	Data do Expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0272874/13-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2012	0807686/12-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/10/2012	Bula do Profissional da Saúde – Dizeres legais	Comprimido revestido
15/07/2014	0568960/14-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde – Dizeres legais	Comprimido revestido
19/01/2015	0048099/15-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde – Dizeres legais	Comprimido revestido
17/04/2015		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde – Dizeres legais	Comprimido revestido
15/12/2016		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde – Dizeres legais	Comprimido revestido
07/12/2017	Expediente objeto desta petição	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto	27/12/2016	2676440/16-2	11200 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de	28/08/2017	Dizeres legais	Comprimido revestido

		de bula – RDC 60/12			Registro (operação comercial)			
--	--	------------------------	--	--	-------------------------------------	--	--	--