



**RESFRYNEO<sup>®</sup>**  
**(paracetamol + maleato de  
clorfeniramina + cloridrato de  
fenilefrina)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Cápsula**

**400mg + 4mg + 4mg**

**Solução**

**40mg/mL + 0,6mg/mL + 0,6mg/mL**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****RESFRYNEO<sup>®</sup>****paracetamol + maleato de clorfeniramina + cloridrato de clorfeniramina****APRESENTAÇÕES:**

Cápsula

Embalagens contendo 20 cápsulas ou 100 cápsulas.

Solução

Embalagem contendo frasco de 100mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÕES**Cada cápsula de RESFRYNEO<sup>®</sup> contém:

paracetamol.....	400mg
maleato de clorfeniramina.....	4mg
cloridrato de fenilefrina.....	4mg
excipiente – q.s.p.....	1 cápsula

(povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, talco).

Cada mL da solução de RESFRYNEO<sup>®</sup> contém:

paracetamol.....	40mg
maleato de clorfeniramina.....	0,6mg
cloridrato de fenilefrina.....	0,6mg
excipiente – q.s.p.....	1mL

(corante amarelo FD&amp;C n° 6, essência de laranja líquida hidrossolúvel, essência de menta, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, povidona, álcool etílico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, ácido cítrico, macrogol, água).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

**RESFRYNEO®** é indicado no tratamento dos sintomas de gripes e resfriados, como: congestão nasal, coriza, febre, cefaléia, dores musculares e demais sintomas presentes nos estados gripais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 205 pacientes, demonstrou que a associação de **paracetamol + maleato de clofeniramina + cloridrato de fenilefrina** solução na posologia de 10mL a cada 6 horas é mais eficaz que o placebo no tratamento sintomático do resfriado comum ou síndrome gripal. A redução do escore médio dos sintomas demonstrou ser maior no grupo que utilizou a associação de **paracetamol + maleato de clofeniramina + cloridrato de fenilefrina** em relação ao grupo placebo ( $p=0,043$ )<sup>1</sup>.

Um outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 146 pacientes, também demonstrou que a associação **paracetamol + maleato de clofeniramina + cloridrato de fenilefrina** cápsula na posologia de 1 cápsula a cada 4 horas é mais eficaz que o placebo no tratamento sintomático do resfriado comum ou síndrome gripal. Na avaliação dos escores de sintomas realizada pelos pacientes, a análise das variâncias demonstrou que, nos 11 intervalos de dose, a redução do escore de sintomas foi maior no grupo de **paracetamol + maleato de clofeniramina + cloridrato de fenilefrina** em relação ao placebo. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p\leq 0,05$ ). A mesma comparação realizada envolvendo 13 intervalos de dose demonstra ainda significância estatística favorável ao grupo de **paracetamol + maleato de clofeniramina + cloridrato de fenilefrina**<sup>2</sup>.

### Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> Picon, P .D., Schmidt, L.F.C, Costa, M.B. Evaluation of Efficacy and Safety of Oral Solution Paracetamol, Maleate Chlorpheniramine and Phenylephrine Hydrochloride in Reducing Symptoms of Common Cold and Flu: a Double-blind. Porto Alegre, 2012.

<sup>2</sup> Picon, P .D. Evaluation of the efficacy and safety of fixed combination of Paracetamol, Maleate Chlorpheniramine and Phenylephrine Hydrochloride, the symptomatic treatment of common cold and flu syndrome in adults. Porto Alegre, 2009.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Paracetamol

O paracetamol (acetaminofeno, N-acetil-p-aminofenol) é um anti-inflamatório não-esteroidal pertencente à classe dos derivados do *p*-aminofenol, com atividade analgésica e antipirética. O paracetamol inibe a síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico por bloquear o sistema enzimático da Cicloxigenase (COX). As prostaglandinas, por sua vez, são mediadores inflamatórios que estão envolvidos no processo de geração e transmissão da dor, central e periféricamente, e também na regulação da temperatura corpórea, a nível central.

*Farmacocinética:* o paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo concentração plasmática máxima em torno de 10 a 60 minutos após administração oral. É distribuído na maioria dos tecidos, atravessa a placenta e também está presente no leite materno. A ligação com proteínas plasmáticas é desprezível em concentrações terapêuticas, mas pode aumentar com o aumento das concentrações. A eliminação do paracetamol leva em média de 1 a 3 horas. O fármaco é predominantemente metabolizado no fígado e excretado na forma de sulfatos conjugados e glucoronídeo. Menos de 5% do paracetamol é excretado de forma inalterada. Um metabólito hidroxilado secundário (N-acetil-p-benzoquinonemina) é normalmente produzido pelas enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP2E1 e CYP3A4) no fígado e no rim. Esse metabólito é normalmente desintoxicado através da conjugação com glutatona, mas pode se acumular após uma superdosagem de paracetamol, causando danos teciduais.

#### Maleato de Clorfeniramina

A clorfeniramina é um derivado das alquilaminas, pertencente ao grupo dos antagonistas dos receptores histamínicos H1. Os anti-histamínicos do tipo antagonistas H1 diminuem ou inibem a ação da histamina através do reversível e competitivo bloqueio dos receptores H1 nos tecidos, sem interferir na síntese ou liberação desta substância. A histamina é um dos mais poderosos autacóides presentes no organismo, sendo a responsável pelo aparecimento dos sintomas de reações alérgicas, como aumento da permeabilidade capilar, coceira e vermelhidão da pele.

*Farmacocinética:* o maleato de clorfeniramina é absorvido lentamente pelo trato gastrointestinal, seu pico de concentração plasmática é de 2 horas e 30 minutos até 6 horas após administração oral. Em torno de 70% da clorfeniramina presente na circulação está ligada às proteínas plasmáticas. O maleato de clorfeniramina é amplamente distribuído pelo organismo e possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, atingindo, portanto o Sistema Nervoso Central. Além disso, grande quantidade da substância é metabolizada no fígado e, tanto a forma inalterada como os seus metabólitos (principalmente desmetil e a didesmetil-clorfenamina), são excretados na urina. Apenas traços foram encontrados nas fezes.

#### **Cloridrato de Fenilefrina**

A fenilefrina é uma amina simpatomimética, com efeito direto sobre os receptores adrenérgicos. Do ponto de vista químico, a fenilefrina só difere da adrenalina pela ausência de um grupo hidróxi na posição 4 do anel benzênico. A fenilefrina é agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico, sendo os principais efeitos da ativação desses receptores a vasoconstrição, relaxamento do músculo liso gastrointestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática. As aminas simpatomiméticas atuam no sistema nervoso simpático, através da liberação pré-sináptica de norepinefrina. A norepinefrina atua nos receptores pós-sinápticos  $\alpha$ , causando vasoconstrição, redistribuição do fluxo sanguíneo local e redução do edema da mucosa nasal. Dessa forma, a ventilação e drenagem ficam melhoradas, e a respiração, conseqüentemente, facilitada.

*Farmacocinética:* o cloridrato de fenilefrina apresenta baixa biodisponibilidade devido a uma absorção irregular e ao metabolismo de primeira passagem que sofre ao passar no fígado e intestino. A passagem por estes órgãos define, também, o tempo de meia-vida de 2,5 horas. O pico de concentração é obtido em 0,5 a 2 horas após a administração, e, das doses administradas via oral, 2,6% são eliminados de forma inalterada.

O uso de medicamentos antigripais na forma de associação é bem estabelecido. A associação de paracetamol, maleato de clorfeniramina e cloridrato de fenilefrina, especificamente, é tratada como uma formulação conhecida e eficaz, capaz de tratar os diferentes sintomas da gripe ou resfriados. O FDA numa monografia para medicamentos de venda livre (OTC) nas indicações para gripe, tosse, alergia, e como broncodilatadores e anti-asmáticos, reconheceu os ativos paracetamol, fenilefrina e clorfeniramina como sendo drogas seguras e efetivas, e as classificou como Categoria I (medicamentos seguros). Da mesma forma, a combinação destes três ativos também foi classificada na Categoria I, desde que respeitadas as doses terapêuticas usuais para estes produtos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**RESFRYNEO®** é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não deve ser administrado a pacientes com hipertensão, doença cardíaca, diabetes, glaucoma, hipertrofia da próstata, doença renal crônica, insuficiência hepática grave, disfunção tireoidiana, gravidez e lactação sem controle médico.

**Pacientes idosos:** é recomendado o uso sob orientação médica.

**RESFRYNEO® é contraindicado para menores de 18 anos.**

**Contraindicado também para uso por portadores de diabetes melito.**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

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

**RESFRYNEO® Solução contém 0,005% de Álcool.**

**RESFRYNEO® Cápsulas deve ser utilizado com cuidado por diabéticos, de preferência com acompanhamento médico.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O medicamento não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da MAO (monoaminoxidase), como a febeilzina, com barbitúricos, como o fenobarbital ou com álcool.

**Alterações em exames laboratoriais:** os testes de função pancreática utilizando a bentiromida ficam invalidados, a menos que o uso do medicamento seja descontinuado três (3) dias antes da realização do exame.

Pode produzir falsos valores aumentados quando da determinação do ácido 5-hidroxilindolacético, quando for utilizado o reagente nitrosonaftol.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é 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.**

RESFRYNEO® Cápsula é uma cápsula n° 0, nas cores amarelo e laranja.

RESFRYNEO® Solução é uma solução oral límpida, de cor e sabor laranja.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Administração por via oral.**

### Cápsula

**Adultos (de 18 a 60 anos):** 1 cápsula a cada 4 horas.

Ingerir com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidas.

**Limite máximo diário:** Não tomar mais de 5 cápsulas ao dia.

**Duração de tratamento:** conforme orientação médica

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### Solução

**Adultos (de 18 a 60 anos):** 10mL a cada 6 horas.

**Duração de tratamento:** conforme orientação médica.

**Limite máximo diário:** não tomar mais de 40mL.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante o tratamento, podem surgir as seguintes reações adversas:

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, náuseas. Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor ocular, tontura, palpitações, boca seca, desconforto gástrico, diarreia, tremor, sede.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): agitação, ardência ocular, flatulência, sudorese, turvação visual.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): irritação no estômago, insônia, cansaço.

**Em casos de eventos adversos, notifique-os 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.**

## 10. SUPERDOSE

Promover esvaziamento gástrico através da indução de êmese ou lavagem gástrica.

A N-acetilcisteína, administrada por via oral, é um antídoto específico para a toxicidade induzida pelo paracetamol, devendo ser instituída nas primeiras 24 horas.

Medidas de manutenção do estado geral devem ser observadas, como hidratação, balanço hídrico-eletrolítico e correção de hipoglicemia. A síndrome de abuso do RESFRYNEO® é caso raro de intoxicação por uso excessivo e prolongado do medicamento associado a sintomas de esquizofrenia, como, por exemplo, alucinações. O uso deste medicamento deve acontecer de forma racional, na posologia indicada na bula e por um curto período de tempo. Por isso, ao persistirem os sintomas, procure um médico.

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

### III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584. 0278

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO**

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



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



## Histórico de alteração para a 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014	Versão inicial	VP/VPS	Cápsula e Solução