



## BIOGRIPE

(paracetamol + maleato de clorfeniramina +  
cloridrato de fenilefrina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Cápsula

400 mg + 4 mg + 4 mg

# BIOGRIPE

paracetamol + maleato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina



## Cápsula

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula 400 mg + 4 mg + 4 mg: embalagem contendo 20 ou 100 cápsulas.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

paracetamol..... 400 mg

maleato de clorfeniramina..... 4 mg

cloridrato de fenilefrina..... 4 mg

Excipientes: lactose, amido, gelatina\*, metilparabeno\*, propilparabeno\*, laurilsulfato de sódio\*, corante vermelho\* e corante amarelo\*.

\*Componentes da cápsula gelatinosa dura.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

BIOGRIPE é indicado no tratamento dos sintomas de gripes e resfriados, como: congestão nasal, coriza, febre, cefaleia, 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 paracetamol + maleato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina, solução oral na posologia de 10 mL 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 mesma associação medicamentosa em relação ao grupo placebo ( $p=0,043$ ).<sup>1</sup>

Outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 146 pacientes, também demonstrou que a associação paracetamol + maleato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina cápsulas 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 que utilizou a associação medicamentosa 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 que utilizou a associação medicamentosa.<sup>2</sup>

#### Referências Bibliográficas

1. 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.
2. 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 corporal, a nível central.

**Farmacocinética:** o paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, 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 glutationa, 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 H<sub>1</sub>. Os anti-histamínicos do tipo antagonistas H<sub>1</sub> diminuem ou inibem a ação da histamina através do reversível e competitivo bloqueio dos receptores H<sub>1</sub> nos tecidos, sem interferir na síntese ou liberação desta substância. A histamina é um dos mais poderosos autacoides 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 gastrintestinal, 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-clorfeniramina), 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 hidroxi na posição 4 do anel benzênico. A fenilefrina é agonista  $\alpha_1$  adrenérgico, sendo os principais efeitos da ativação desses receptores a vasoconstricção, relaxamento do músculo liso gastrintestinal, 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 vasoconstricção, redistribuição do fluxo sanguíneo local e redução do edema da mucosa nasal. Dessa forma, a ventilação e drenagem ficam melhoradas, e a respiração, consequentemente, 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 antiasmáticos, 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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

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

BIOGRIPE 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 (monoamino-oxidase), como a febeizina, com barbitúricos, como o fenobarbital ou com álcool.

#### Alterações em exames laboratoriais

Os testes de função pancreática utilizando a bentiomida 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 meses após a 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:** cápsula de gelatina dura nº0, corpo amarelo e tampa vermelha.

**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.**

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

Ingerir com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidas.

**Límite 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.

#### 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <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 BIOGRIPE 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.**

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

Registro MS – 1.0497.1373

**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

SAC 0800 11 1559



**Anexo B**  
**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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014	Versão inicial	VP VPS	Cápsula 400 mg + 4 mg + 4 mg