

**neo
química**

NEOLEFRIN[®]

**(paracetamol + cloridrato de
fenilefrina + maleato de
carbinoxamina)**

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Xarope

40mg/mL + 1mg/mL + 0,4mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Neolefrin®

paracetamol + cloridrato de fenilefrina + maleato de carbinoxamina

APRESENTAÇÃO

Xarope.

Embalagem contendo 1 frasco de 60mL acompanhado com copo dosador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contém:

paracetamol.....	40mg
cloridrato de fenilefrina.....	1mg
maleato de carbinoxamina.....	0,40mg
veículo q.s.p.....	1mL

(ciclato de sódio, sacarina sódica, corante vermelho ponceau, essência de cereja, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, glicerol, macrogol, povidona, sacarose, ácido cítrico e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos sintomas das gripes¹ e resfriados². Analgésico e antitérmico. É indicado ainda nos processos que envolvem as vias aéreas superiores, como descongestionante nasal.

- 1 CID: J11 - Influenza (gripe) devido ao vírus não identificado.

- 2 CID: J00 - Nasofaringite aguda (resfriado comum).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado com a combinação de paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina, que comparou a eficácia desta associação de princípios ativos com outras duas formas de associação contendo dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina, avaliou 178 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que apresentavam sinais e sintomas de gripes e resfriados. A avaliação de eficácia foi realizada através de questionário direcionado aos pacientes de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) e através de avaliação clínica realizada pelo médico. Ficou demonstrado que a combinação dos ativos paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina é eficaz no tratamento sintomático de gripes e resfriados, apresentando equivalência terapêutica e tolerância semelhantes às formas avaliadas.

Referências bibliográficas

1. Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med.* 2005 Dec; 99(12):1477-84.
2. 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 dosing study. *Clin Ther.* 2005 Jul;27(7):993-1003.
3. Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carbinoxamine – A clinical appraisal. *J Allergy* 25(5) :521-524, November, 1954.
4. Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children's cough and cold medicines. 2008 Oct 7.
5. 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.
6. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs.* 1981 Jun;21(6):438-43. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.
7. 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.
8. Ghorayeb N. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. *Rev Bras Med* 2006:219-23
9. Kollar C, Schneider H, Waksman J, Krusinska E. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. *Clin Ther*2007 Jun;29(6):1057-70.
10. 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.
11. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001267.
12. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001953.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As bases farmacológicas do Neolefrin[®] estão apoiadas nos efeitos terapêuticos globais de suas substâncias, cada uma delas destinada ao específico controle dos sintomas observados nos processos congestivos das vias aéreas superiores, resultando em alívio imediato para o paciente. Em sua formulação

encontramos: paracetamol – analgésico e antitérmico, cloridrato de fenilefrina – vasoconstritor, que alivia a congestão nasal e maleito de carbinoxamina – anti-histamínico.

O mecanismo de ação do paracetamol na analgesia não está completamente estabelecido, podendo exercer sua ação inibindo a síntese de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central e bloqueando a geração de impulso doloroso a nível periférico. A ação periférica pode também ocorrer devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam receptores devido a estímulos mecânicos ou químicos. A ação antipirética do paracetamol está baseada em sua atuação no centro hipotalâmico (centro de regulação da temperatura corporal), produzindo vasodilatação periférica aumentando o fluxo sanguíneo direto na pele, causando transpiração e consequente diminuição da temperatura. Esta ação central provavelmente envolve inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo.

A fenilefrina é uma amina simpatomimética de ação direta, embora atue também de forma indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Como vasopressor, atua sobre os receptores alfa-adrenérgicos para produzir vasoconstrição, que aumenta a resistência periférica, ou seja, proporciona uma constrição das arteríolas dilatadas dentro da mucosa e redução do fluxo sanguíneo da área edematosa ingurgitada. Após administração oral, a vasoconstrição na mucosa nasal alivia a congestão nasal. Em doses terapêuticas, esta substância causa pouco ou nenhum estímulo no Sistema Nervoso Central.

O paracetamol administrado por via oral possui rápida absorção, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 10 e 60 minutos após a ingestão e biodisponibilidade de 60% a 98%. O volume de distribuição é de 1 a 2L/kg. Sua metabolização ocorre no fígado, sendo que cerca de 25% da droga sofre o metabolismo de primeira passagem. A excreção é renal e 1% a 4% é excretado inalterado na urina. O clearance renal é de 13,5L/h e a meia vida de eliminação é de 2-4 horas em pacientes sadios.

A fenilefrina quando administrada por via oral possui absorção irregular e biodisponibilidade de 38%. O volume de distribuição é superior a 40L. A fenilefrina é extensivamente metabolizada na parede intestinal e moderadamente metabolizada no fígado. A excreção é renal (80% a 86%) e a meia-vida de eliminação é de 2-3 horas.

A carbinoxamina atua por antagonismo competitivo da histamina, através do bloqueio de seus receptores H1, interferindo com a ação da histamina principalmente nos capilares que irrigam mucosas e nervos sensoriais das áreas nasal e adjacentes. A carbinoxamina é capaz de interferir com certas ações inibidoras das secreções da acetilcolina do nariz, boca e faringe, frequentemente provocando depressão do Sistema Nervoso Central.

A meia-vida sérica da carbinoxamina é estimada em 10 a 20 horas e sua excreção é renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neolefrin® não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

Neolefrin® não pode ser usado em pacientes com úlcera péptica, doença das artérias coronárias grave, hipertensão grave, insuficiência hepatocelular grave ou doença hepática ativa ou em tratamento com inibidores da MAO (monoaminoxidase).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas cardíacos, pressão alta, asma, diabetes, problemas de tireoide, e problemas hepáticos deverão estar sob supervisão médica para fazer uso de Neolefrin®.

Neolefrin® deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas. Embora haja poucos relatos de disfunção hepática nas doses habituais de paracetamol, é aconselhável monitorar-se a função hepática nos casos de uso prolongado.

Pacientes idosos

A fenilefrina pode causar aumento pronunciado da pressão arterial em pacientes idosos.

Deve-se ter cuidado quando da administração de Neolefrin® em pacientes idosos.

Neolefrin® não deve ser usado juntamente com outros medicamentos que contenham paracetamol em sua formulação devido ao risco de toxicidade hepática.

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

Gravidez

Neolefrin® é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e após este período deverá ser administrado apenas em caso de necessidade, sob controle médico.

Categoria C

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

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Este medicamento pode causar doping.

Não use outro produto que contenha Paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à ação de potencialização de anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina e acenocumarol), Neolefrin® não deve ser usado concomitantemente a esses medicamentos. Deve ser usado com cautela em pacientes que fazem uso regular de álcool, barbitúricos (ex.: fenobarbital e tiopental), antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina e nortriptilina) e carbamazepina devido ao risco de sobrecarga metabólica ou possível agravamento de comprometimento hepático já existente.

Devido ao risco de crise hipertensiva, Neolefrin® não deve ser usado concomitantemente a medicamentos que elevem a pressão arterial, ou com os medicamentos da classe dos inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO) (ex.: fenelzina e iproniazida).

O uso concomitante de fenitoína e Neolefrin® resulta em diminuição da eficiência do paracetamol e um aumento no risco de hepatotoxicidade.

A probenecida causa uma redução em cerca de duas vezes do clearance do paracetamol por inibir sua conjugação com o ácido glicurônico.

Drogas anticolinérgicas podem predispor o paciente a uma atividade anticolinérgica excessiva se administrado em conjunto com carbinoxamina.

Associação de anti-histamínicos e procarbazina pode causar depressão do SNC.

O uso de paracetamol pode gerar um resultado falso-positivo para a quantificação do ácido 5- hidroxindolacético em exames urinários. Também pode resultar em um falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

A administração concomitante de paracetamol com alimentos diminui o pico de concentração plasmática desta substância.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Neolefrin® apresenta-se como solução límpida de cor vermelha e sabor cereja.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Neolefrin® xarope destina-se ao uso em pacientes com idade acima de 2 anos. Utilize a tabela abaixo para determinar a dose correta em pacientes pediátricos. Administrar a dose indicada a cada 6 horas. Não exceder 4 doses em 24 horas.

Não deve ser administrado a crianças menores de 2 anos, mesmo se o peso estiver contemplado na tabela abaixo.

Pessoas com peso corpóreo acima de 30kg: 1 copo dosador (10mL) a cada 6 horas.

Peso	mL/dose
------	---------

12kg	3mL
14kg	3,5mL
16kg	4mL
18kg	4,5mL
20kg	5mL
22kg	5,5mL
24kg	6mL
26kg	6,5mL
28kg	7mL
30kg	7,5mL

9. REAÇÕES ADVERSAS

Raramente se observam reações de hipersensibilidade, mas se isto ocorrer deve-se interromper a administração da droga. Também foram mencionados outros efeitos adversos como náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia, palpitação, palidez. Sob uso prolongado podem surgir discrasias sanguíneas. A literatura a respeito do paracetamol relata casos de trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e metahemoglobinemia, aumento de enzimas hepáticas, já tendo sido relatados casos de aplasia medular. O uso prolongado pode causar necrose papilar renal.

Dependendo da sensibilidade individual do paciente, leve sonolência poderá ocorrer após a 1ª dose; por este motivo recomenda-se aos pacientes especial cuidado ao executarem trabalhos mecânicos que requeiram atenção até que sua reação seja determinada. Podem ocorrer também nervosismo e tremores devido à fenilefrina.

Alergia: paracetamol pode causar reações cutâneas graves. Os sintomas podem incluir vermelhidão, pequenas bolhas na pele e erupção cutânea. Se ocorrer alguma dessas reações, interrompa o uso e procure ajuda médica imediatamente.

Efeitos nos olhos: os agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como a fenilefrina, podem interferir na musculatura ciliar, causando alteração no estado de acomodação de repouso dos olhos.

Efeitos na função mental: nervosismo e tremores podem ocorrer devido ao uso de fenilefrina. O uso de gotas nasais de agentes simpaticomiméticos está relacionado à ocorrência extremamente rara de alucinação. Não se pode descartar definitivamente a relação de altas doses de fenilefrina por via oral com a ocorrência de alucinação.

Também pode ocorrer aumento prolongado da pressão arterial. A fenilefrina pode ainda induzir taquicardia ou reflexo de bradicardia.

Neutropenia, leucopenia, diarreia, aumento de enzimas hepáticas, dermatite de contato, rash, anorexia, boca seca, azia, tontura, dor de cabeça, nervosismo, fadiga, sedação, diplopia, casos raros de excitabilidade, disúria, poliúria, secreção nasal e falta de ar foram reportadas do uso de carbinoxamina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos casos de ingestão excessiva de paracetamol, como ingestão aguda de 7,5g ou 140mg/kg, o paciente deve ser monitorizado até que o médico esteja certo de não haver hepatotoxicidade.

Os sinais iniciais de superdose incluem: vômitos, náuseas, dor no quadrante superior do abdome, palidez cutânea. As evidências clínicas e laboratoriais da hepatotoxicidade podem não ser aparentes até 24 a 48 horas após a ingestão, portanto recomenda-se que o paciente fique em observação durante esse período.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível: o estômago deve ser esvaziado até 1 hora após a ingestão através de aspiração gástrica e lavagem. Recomenda-se também a administração de carvão ativado, pois o paracetamol é bem adsorvido.

A estimativa da quantidade ingerida, principalmente se fornecida pelo paciente, não é um dado confiável. Portanto, a determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e a seguir a cada 24 horas durante 03 dias. O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para se obter bons resultados. O seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável: dose inicial de 150mg/kg de peso, endovenosa por 15 minutos, seguida de infusão

de 50mg/kg de peso em 500mL de dextrose (a 5%) por 4 horas. Depois, 100mg/kg de peso em 1 litro de dextrose (a 5%) nas próximas 16 horas (total: 300mg/kg de peso em 20 horas). Os principais sinais de superdose relacionados à fenilefrina são aumento da pressão arterial, taquicardia, tremores e arritmias cardíacas. O paciente deve receber suporte cardiovascular e tratamento sintomático.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0214

Farm. Responsável: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248

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



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

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

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

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



Anexo B Histórico de alteração da 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
26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Xarope
05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope
16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope
01/02/2022		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	VP	Xarope
							ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	VPS	
							9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS		