

## FRENOTOS JARABE

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.  
 Depto Registros y Asuntos Regulatorios  
 Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
 Fono 6746900 Fax. 6781650

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS DIVISION REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANTIAGO DIVISION PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">11 ENE 2012</div>	
N° Ref:	19195/12
N° Registro:	19195/12
Firma Profesional:	

#### COMPOSICION:

Cada 100 ml de jarabe contienen:

Clofedanol Clorhidrato	0,5 g
Clorfenamina Maleato	0,06 g
Fenilefrina Clorhidrato	0,1 g

Excipientes: Sacarosa (71 g /100ml) Ácido dehidroacético, Propilenglicol, Mentol, Extracto Fluido de tolú y Agua purificada, cs.

#### FARMACOLOGIA:

La asociación de Fenilefrina Clorhidrato y Clofedanol Clorhidrato ejerce acciones descongestionante nasal y antitusiva, aliviando la congestión nasal y la tos seca. Además, la inclusión de un antihistamínico como la Clorfenamina Maleato alivia el eventual componente alérgico y, por su efecto sedante, contrarresta la acción estimulante de la Fenilefrina.

El Clofedanol es un antitusivo que actúa suprimiendo el reflejo de la tos por efecto directo sobre el centro de la tos, en la médula del cerebro. Además, reduce los espasmos musculares asociados con el reflejo de la tos.

La Clorfenamina es un antihistamínico que ayuda a controlar los síntomas de la alergia (estornudos, rinorrea y prurito de los ojos y nariz). La Clorfenamina actúa compitiendo con la histamina por los sitios del receptor H<sub>1</sub> sobre las células efectoras. Por lo tanto, la Clorfenamina previene, pero no revierte, las respuestas mediadas por la histamina sola. Los antihistamínicos antagonizan, en distintos grados, la mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina, incluyendo la urticaria y el prurito. Además, las acciones anticolinérgicas de la mayoría de los antihistamínicos proveen un efecto secante sobre la mucosa nasal.

La Fenilefrina es una amina simpaticomimética que actúa directamente sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. En dosis terapéuticas, la Fenilefrina no presenta un efecto estimulante considerable sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos ubicados en el corazón, pero cuando se utilizan altas dosis de esta droga, la activación de estos receptores sí puede ser importante. La Fenilefrina no estimula los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de los vasos sanguíneos periféricos o de los bronquios. Se cree que el efecto  $\alpha$ -adrenérgico resulta de la inhibición de la producción de AMPc por la inhibición de la enzima adenilato ciclasa, mientras que el resultado de los efectos  $\beta$ -adrenérgicos se debe a la estimulación de la actividad de la enzima adenilato ciclasa.

**FRENOTOS JARABE**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

La Fenilefrina presenta un efecto indirecto en la liberación de noradrenalina desde sus sitios de almacenamiento. El principal efecto de la Fenilefrina cuando se usa en dosis terapéuticas es la vasoconstricción.

**FARMACOCINETICA:**

El Clofedanol se metaboliza en el hígado. Presenta un T<sub>máx</sub> menor y una duración de la acción más prolongada que los antitusivos narcóticos. Su eliminación es por vía renal.

La Clorfenamina Maleato aparentemente se absorbe bien después de la administración oral, sin embargo, este fármaco sufre un sustancial metabolismo en la mucosa GI durante la absorción y en el efecto de primer paso a través del hígado. Datos limitados indican que aproximadamente 25-45% y 35-60% de una dosis oral única de Clorfenamina Maleato, como comprimidos convencionales o solución, respectivamente, alcanzan la circulación sistémica como droga inalterada.

Después de la administración oral de comprimidos convencionales o solución, la Clorfenamina aparece en el plasma en el transcurso de 30-60 minutos y las concentraciones plasmáticas máximas de la droga se obtienen dentro de 2-6 horas.

La distribución de Clorfenamina en los tejidos y fluidos corporales en humanos no ha sido bien caracterizada. Después de la administración intravenosa en conejos, se obtienen las concentraciones más altas en los pulmones, corazón, riñones, cerebro, intestino grueso y bazo, con concentraciones más bajas en el intestino delgado, tejido muscular, estómago, adrenales, tejido adiposo, hígado y mesenterio.

La Clorfenamina se distribuye en la saliva y la droga y/o sus metabolitos parecen ser distribuidos en pequeñas cantidades en la bilis.

Estudios *in vitro* han demostrado que la Clorfenamina se une en un 69-72% a las proteínas plasmáticas.

La Clorfenamina y sus metabolitos son aparentemente excretados casi completamente en la orina. La excreción urinaria de Clorfenamina y sus metabolitos N-desalquilados varía con el pH urinario y flujo urinario, disminuyendo sustancialmente a medida que el pH urinario aumenta y el flujo urinario disminuye.

La Fenilefrina es rápida y completamente absorbida en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Sufre un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal, siendo su biodisponibilidad oral de aproximadamente un 38% relativo a la administración intravenosa. Después de la administración oral de 1 ó 7,8 mg de Fenilefrina la concentración plasmática máxima se alcanza después de 0,75 a 2 horas.

La Fenilefrina experimenta una rápida distribución en los tejidos periféricos. Los efectos farmacológicos de la Fenilefrina se determinan, al menos parcialmente por

**FRENOTOS JARABE**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

BORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

la absorción del fármaco en los tejidos. La penetración de la Fenilefrina en el cerebro es mínima. Al parecer la Fenilefrina no se distribuye en ningún grado en la leche materna. La Fenilefrina se une en aproximadamente un 95% a las proteínas plasmáticas.

La Fenilefrina es metabolizada principalmente en la pared intestinal y una menor fracción, en el hígado. Las principales rutas de metabolismo involucran conjugación con sulfatos (principalmente en la pared intestinal) y deaminación oxidativa (a través de la enzima Monoamino oxidasa). También se produce glucuronidación en menor grado.

La Fenilefrina y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina. Después de la administración oral o intravenosa, aproximadamente en un 80 o 86% de la dosis, respectivamente. Los metabolitos se excretan en la orina dentro de las 48 horas después de la administración. Aproximadamente un 2,6% de una dosis oral y un 16% de una dosis intravenosa, se eliminan como droga inalterada. La vida media de eliminación de la Fenilefrina promedia en 2 -3 horas después de una administración oral o intravenosa.

**INDICACIONES:**

Indicado para el alivio temporal de la tos seca rebelde y de síntomas como congestión nasal y rinorrea, cuando se asocian a estados alérgicos

**POSOLOGIA:**

Vía de administración: Oral.

Dosis habitual recomendada:

*Para niños de 2 a 6 años de edad:* Administrar 2,5 ml de jarabe cada 6 horas, según necesidad. Dosis máxima recomendada: 10 ml al día.

*Para niños de 6 - 12 años de edad:* Administrar 2,5 ~~ml~~ ml de jarabe cada 6 horas, según necesidad. Dosis máxima recomendada: ~~15~~ **10** ml al día.

*Para Adultos y niños mayores de 12 años de edad:* Administrar 5 ml de jarabe cada 6 horas, según necesidad. Dosis máxima recomendada: 20 ml al día.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FRENOTOS JARABE****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

---

**CONTRAINDICACIONES:**

Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Antecedentes de hipersensibilidad al Clofedanol, Fenilefrina o a otros simpaticomiméticos, Clorfenamina o a otros antihistamínicos o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Tos productiva (la inhibición del reflejo de la tos puede conducir a retención de las secreciones).
- Hipertensión arterial severa, taquicardia ventricular, enfermedad arterial coronaria severa o enfermedad cardiovascular (incluye infarto al miocardio).
- Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los catorce días de haber suspendido su administración.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

- **Embarazo y Lactancia:** Se debe evitar el uso de este medicamento durante el embarazo y lactancia, ya que no se ha determinado el uso seguro de esta asociación bajo estas condiciones.

Los estudios en animales no han demostrado que la Clorfenamina provoque efectos teratogénicos en el feto. Sin embargo, no se han realizado estudios con Clorfenamina en humanos durante el embarazo.

No se han realizado estudios con Clofedanol, en humanos ni en animales, durante el embarazo.

La administración de Fenilefrina a mujeres en etapa final del embarazo o en trabajo de parte puede causar anoxia y bradicardia en el feto por una contracción aumentada del útero y una disminución en el flujo sanguíneo uterino. No se han realizado estudios de Fenilefrina en animales en estados reproductivos. Se desconoce si la droga puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La Fenilefrina debería ser usada durante el embarazo sólo cuando sea estrictamente necesario.

Los antihistamínicos, como la Clorfenamina, pueden producir excitación o irritabilidad en el lactante.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FRENOTOS JARABE  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

BORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

No se sabe si el Clofedanol se distribuye en la leche materna, sin embargo, no se han informado problemas en humanos.

Al parecer la Fenilefrina no se distribuye en ningún grado en la leche materna. Sin embargo, la droga debería ser usada con precaución en mujeres durante el periodo de la lactancia.

- **Pediatría:** No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 2 años de edad.
- **Pacientes de edad avanzada:** Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes geriátricos, quienes podrían ser especialmente sensibles frente a la acción de la Fenilefrina y de la Clorfenamina.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, ya que este medicamento puede provocar mareos o somnolencia.
- Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante la terapia, pues el alcohol puede potenciar los efectos depresores del Clofedanol y de la Clorfenamina sobre el SNC.
- El Clofedanol puede potenciar los efectos estimulantes del SNC provocados por los medicamentos anabolizantes (por ej., nandrolona) y las bebidas que contienen cafeína (por ej., té, cocoa, bebidas cola), por lo que se recomienda evitar el consumo excesivo de estas bebidas durante la terapia.
- Se recomienda discontinuar el tratamiento con este medicamento y consultar con el médico si los síntomas persisten por más de 7 días seguidos, o si se presentan nuevos síntomas como nerviosismo, mareos, insomnio, fiebre alta con erupción cutánea, dolor de cabeza, o si persiste la tos durante la terapia. Estas señales pueden significar que su condición ha empeorado.
- Este medicamento se debe utilizar con precaución en las siguientes condiciones clínicas:
  - Enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad cardíaca isquémica e hipertensión arterial leve a moderada: Estas condiciones pueden ser exacerbadas debido a los efectos cardiovasculares inducidos por la Fenilefrina.
  - Diabetes mellitus: El uso de Fenilefrina puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa.
  - Predisposición al glaucoma: Esta condición puede ser agravada por la Fenilefrina.
  - Enfermedades de la tiroides (Hipertiroidismo): Los síntomas pueden ser exacerbados por la Fenilefrina.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FRENOTOS JARABE****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- Obstrucción del cuello de la vejiga, Hipertrofia prostática sintomática o predisposición a la retención urinaria: Los síntomas pueden ser exacerbados por la Fenilefrina.
- Pancreatitis aguda o hepatitis: La Fenilefrina puede aumentar la isquemia en el hígado o en el páncreas.
- Trombosis vascular mesentérica o periférica: La Fenilefrina debe ser usada con precaución en este tipo de pacientes, debido a que la isquemia puede aumentar y ampliar el área de infarto.
- Glaucoma de ángulo abierto: El efecto midriático anticolinérgico de la Clorfenamina puede provocar un leve aumento de la presión intraocular. Puede ser necesario un ajuste de la terapia para el glaucoma.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema, bronquitis crónica): Los antihistamínicos pueden reducir el volumen de las secreciones bronquiales y hacer que éstas se vuelvan más espesas, provocando una obstrucción del pasaje respiratorio.

**INTERACCIONES:**

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- **Medicamentos que producen estimulación del SNC:** El uso concomitante puede potenciar los efectos estimulantes del Clofedanol.
- **Inhibidores de la MAO, incluyendo furazolidona, fenelzina, procarbazona, selegilina, isocarboxazida o tranilcipromina:** El uso simultáneo con Clofedanol puede potenciar los efectos depresores del SNC de los inhibidores de la MAO o del Clofedanol.  
El uso simultáneo de inhibidores de la MAO con antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC de los antihistamínicos. No se recomienda el uso concomitante.  
El efecto cardíaco y vasopresor de la Fenilefrina puede potenciarse debido a una administración previa de un IMAO, debido a una disminución en el metabolismo de la Fenilefrina. Se recomienda evitar la administración oral de Fenilefrina en pacientes que mantienen un tratamiento con un IMAO. Se recomienda no administrar la Fenilefrina hasta aproximadamente 14 días después de terminar la terapia con un IMAO.
- **Alcohol u otros medicamentos depresores del SNC:** El uso simultáneo con Clofedanol y Clorfenamina puede potenciar los efectos depresores del SNC de estos medicamentos.
- **Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica:** Los efectos anticolinérgicos pueden ser potenciados cuando estos medicamentos son usados concomitantemente con antihistamínicos. Se debe advertir a los pacientes

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FRENOTOS JARABE  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

BORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

que reporten prontamente la ocurrencia de problemas gastrointestinales, ya que puede ocurrir un íleo paralítico con la terapia simultánea.

- **Bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos (fentolamina mesilato), Fenotiazinas (Clorpromazina) y Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol):** El efecto vasopresor de la Fenilefrina puede disminuir si se administra previamente un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, como la Fentolamina mesilato. El uso previo de drogas que presentan algún efecto  $\alpha$ -adrenérgico como las Fenotiazinas (Clorpromazina) puede inhibir el efecto vasopresor y la duración de la acción de la Fenilefrina. El efecto cardioestimulante de la Fenilefrina es bloqueado cuando se administra previamente un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, como el propranolol. El propranolol puede ser usado para tratar arritmias cardiacas que se presentan cuando se administra Fenilefrina.
- **Agentes simpaticomiméticos (Epinefrina):** Productos que contienen Fenilefrina y broncodilatadores simpaticomiméticos no deberían ser usados concomitantemente con Epinefrina u otros agentes simpaticomiméticos, debido a que pueden presentarse taquicardias o arritmias.
- **Antidepresivos triciclicos (Imipramina) y Guanetidina:** Estos medicamentos pueden potenciar el efecto vasopresor de la Fenilefrina. Se recomienda no usar concomitantemente.
  
- **Diuréticos (Furosemida):** La administración de algunos diuréticos como la Furosemida puede disminuir la respuesta arterial de los vasopresores como la Fenilefrina. Se recomienda usar con precaución.
- **Atropina sulfato:** La Atropina bloquea la bradicardia refleja causada por la Fenilefrina y aumenta su efecto vasopresor. Se recomienda usar con precaución..

**REACCIONES ADVERSAS:**

A las dosis terapéuticas, esta asociación es generalmente bien tolerada y no provoca efectos colaterales o secundarios.

**Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:**

*Incidencia rara:* Efectos estimulantes del SNC (alucinaciones, pesadillas, excitación o irritabilidad inusuales); hipersensibilidad (rash cutáneo o urticaria).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

**FRENOTOS JARABE**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

*Incidencia más frecuente:* Nerviosismo, agitación, dificultad para dormir, somnolencia, sequedad de la boca, nariz o garganta.

*Incidencia menos frecuente:* Dificultad o dolor al orinar, mareos o desvanecimiento, taquicardia, palpitaciones, dolor de cabeza, aumento de la sudoración, náuseas o vómitos, temblores, palidez inusual, debilidad, inquietud, ansiedad, malestar o dolor precordial, dificultad respiratoria y respuesta pilomotora.

**SOBREDOSIS:**

Los signos y síntomas de la sobredosis para el Clofedanol, incluyen: Visión borrosa, somnolencia, mareos, sequedad bucal, náuseas o vómitos.

Los signos y síntomas de la sobredosis para la Clorfenamina incluyen: Efectos anticolinérgicos (torpeza o tambaleo; somnolencia severa; sequedad de la boca, nariz o garganta, severa; rubor o enrojecimiento de la cara; sensación de falta de aire o respiración dificultosa); arritmias cardíacas (latidos cardíacos rápidos o irregulares), depresión del SNC (somnolencia severa); estimulación del SNC (alucinaciones, convulsiones, dificultad para dormir); hipotensión (sensación de desmayo).

Es más probable que los efectos anticolinérgico y estimulante del SNC ocurran en niños con sobredosis. La hipotensión también puede ocurrir en los pacientes de edad avanzada a dosis habituales.

Debido a que no existe un antídoto específico, el tratamiento de una sobredosis de Clofedanol o de Clorfenamina debe ser sintomático y de soporte:

***Para disminuir la absorción:*** Inducción de la emesis con jarabe de ipecacuana, sin embargo, es necesario tener precaución para evitar la aspiración, especialmente en lactantes y niños. También se puede usar un lavado gástrico (solución de cloruro de sodio isotónica o al 0,45%) si el paciente es incapaz de vomitar en el transcurso de las 3 horas posteriores a la ingestión.

***Para mejorar la eliminación:*** En algunas ocasiones se pueden utilizar catárticos salinos (leche de magnesia) para mejorar la eliminación de la Clorfenamina.

En los casos necesarios, se debe realizar el tratamiento específico de los síntomas.

La sobredosis de Fenilefrina puede causar hipertensión, dolor de cabeza (puede ser un síntoma de hipertensión), convulsiones, hemorragia cerebral, palpitaciones, parestesia, o vómitos. La Fenilefrina puede causar una severa vasoconstricción periférica y visceral; reducción del flujo sanguíneo a órganos vitales pudiendo disminuir la perfusión renal; con reducción en la producción de la orina; y acidosis metabólica. Los efectos vasoconstrictores severos pueden más probablemente ocurrir en pacientes hipovolémicos. Además, el uso prolongado de Fenilefrina puede ocasionar una depleción del volumen plasmático, lo cual puede desencadenar un estado de shock permanente o una hipertensión recurrente cuando se discontinúa.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



**FRENOTOS JARABE  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

BORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

---

la terapia con esta droga. La Fenilefrina puede causar severa bradicardia y disminución del gasto cardiaco. La disminución del gasto cardiaco se puede presentar especialmente en pacientes ancianos y/o en pacientes con circulación cerebral o coronaria pobre, al inicio de la terapia. Además, la Fenilefrina puede aumentar la presión arterial pulmonar.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Se deben tomar medidas de apoyo a la ventilación y control de las convulsiones. El lavado gástrico se debe hacer dentro de las 3 primeras horas posteriores a la ingestión.

**PRESENTACION:**

Envases con xxx ml de jarabe.

**ALMACENAMIENTO:**

Guardar en un lugar fresco, protegido de la luz a no más de 25°C y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FRENOTOS JARABE****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

BORATORIOS RECALCINE S.A.  
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios  
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile  
Fono: 6746900 - Fax: 6781650.

**BIBLIOGRAFIA**

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Antihistamines (Systemic), p. 333-350, Revised on 05/Jun/2003.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Antihistamines and Decongestants (Systemic), p. 350-357, Revised on 05/Jun/2003.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Antihistamines (Systemic), p. 141-147; Antihistamines and Decongestants (Systemic) p. 147-151;.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 16th Edition, Vol. I, The United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Printed by Rand Mc Nally, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 1996, Chlophedianol (Systemic), p. 798-799, Revised on 23/Feb/1994.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2008, Phenylephrine Hydrochloride, p. 1326-1330.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Pharm. D., Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2008, p.11 -14, Chlorpheniramine Maleate.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**