

fendizoato de cloperastina

EMS S/A

Xarope

3,54 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

fendizoato de cloperastina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Xarope de 3,54 mg/mL. Embalagem contendo frascos de 60 ou 120 mL, acompanhado de copo dosador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de xarope contém:

fendizoato de cloperastina
.....3,54 mg

veículo*

q.s.p.....1 mL

*sacarose, carmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de macrogol 2000, metilparabeno, propilparabeno, aroma de coco, água purificada.

Conteúdo de sacarose por mL: 455 mg

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para a terapêutica sintomática de todas as formas de tosse sem causa definida e/ou sem produção de secreções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tosse seca em adultos

Em estudo aberto não controlado, o fendizoato de cloperastina foi utilizado por 30 adultos com tosse seca por diferentes patologias (neoplasia broncopulmonar, pneumonia, exacerbação de bronquite crônica, entre outras), houve redução importante ou completa da tosse em 70% dos pacientes (Torri A e cols. 1983).

A eficácia de cloperastina foi estudada e comparada ao placebo em grupos de pacientes adultos com tosse de várias origens. Dois grupos de 51 e 49 pacientes ambulatoriais com tosse seca ou produtiva, crônica ou contínua, foram tratados com placebo ou xarope de cloperastina na dose de 106,20 mg/dia de princípio ativo, divididos em três doses. O estudo foi multicêntrico e randomizado. Os resultados mostraram uma diminuição significativa da frequência e gravidade da tosse e uma melhoria significativa da qualidade e do tempo do repouso noturno (Margarino G. 2002).

Em um estudo duplo-cego, duas formulações de cloperastina (uma delas na forma de xarope) foram testadas em pacientes com tosse. Efeitos antitussígenos da cloperastina foram observados após 30 minutos da administração da medicação de cloperastina na forma de xarope (Oldini C e Vecchi E 1987).

Tosse seca em crianças

Em um estudo aberto com 35 pacientes pediátricos com idades entre 1 mês e 12 anos e diagnóstico de tosse seca com sobreposição de patologias em 7 pacientes (21 por infecção de vias aéreas superiores, 9 por alergia, 4 por sinusopatia, 4 por asma e 4 por pneumonia) receberam cloperastina, xarope, 1 a 2 mg/kg/dia, dividido em três administrações, sendo uma dose de manhã, outra à tarde e duas à noite, além da terapia para seu diagnóstico de base. Houve regressão significativa da sintomatologia em até 2 dias em 51,4% dos pacientes e, de 100% até o quarto dia. A tosse melhorou completamente em 71,4% durante a primeira semana de tratamento. O único evento adverso relatado foi sonolência em duas crianças (Paris EG.1994).

Catania e Cuzzocrea publicaram em 2011 uma revisão consistente, baseada nas evidências clínicas afirmando que a cloperastina é um medicamento eficaz para a tosse, depois de excluir ou tratar as causas subjacentes. O medicamento contribui para a melhoria do quadro clínico e bem-estar dos pacientes, bem como na melhoria do sono noturno. Possui boa tolerabilidade e pode ser usado em uma ampla variedade de população (crianças, adolescentes e adultos). A eficácia e segurança da cloperastina têm sido demonstrados durante mais de 40 anos de uso clínico.

Referências bibliográficas

Camisasca E, Catenazzo G, Torri A.: Cloperastine in chronic bronchopulmonary diseases [translation]. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1983; 5:375-8.

Catania MA, Cuzzocrea S. Pharmacological and clinical overview of cloperastine in treatment of cough. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7 83–92.

Efficacy and tolerability of cloperastine fendizoate in the treatment of different etiology chronic cough. *Internista* 2002; 10 (3) :153-159.

Ferrini R, Miragoli G. Influence exerted on genesis and postnatal growth of fetuses by administration of cloperastine fendizoate and fendizoic acid to pregnant mice and rats. Unpublished, 1979b

G. Franco, Nicolin A: Study on the pharmacological activity of 1-[2-(p-chloro-alfa-phenyl)-benzyloxy]ethyl]piperidine (Cloperastine); 1983 Report on file Zambon]

Gregori-Puigjané E, Setola V, Hert J, et al. Identifying mechanism-of-action targets for drugs and probes. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

Guleria R, Dhar R, Mahashur A, Ghoshal AG, Jindal SK, Talwar D, Prabhudesai P, Abhayankar N, Paramesh H, Balamurugan S. Indian consensus on diagnosis of cough at primary care setting. *J Assoc Physicians India*. 2019 Jan;67:92-8.

Johnson CM, Cui N, Xing H, Wu Y, Jiang C. The antitussive cloperastine improves breathing abnormalities in a Rett Syndrome mouse model by blocking presynaptic GIRK channels and enhancing GABA release. *Neuropharmacology*. 2020 Oct 1;176:108214.

Kato Y, Furuta T. Absorption, distribution, excretion and metabolism of ¹⁴C-Cloperastine Oral suspension 3.54mg/mL in Rats. *Pharmacometrics* 1971;5(5):735-9.

La Barre J. Self-injection of HT-11 Yoshitomi by cocaine dependent rhesus monkeys. Université de Bruxelles, 1975
2012;109(28):11178-11183.

Linazasoro G, Garmendia MT, Lizaso X. Acute dystonia in a young schizophrenic patient associated with ingestion of a cloperastine containing cough syrup. *Parkinsonism & related disorders*. 2000 Jan 1;6(1):57-8.

Marchetti G. Pharmacological-Toxicological investigation. Laboratorio di Farmacologia e Tossicologia, Report c. Without date.

Martindale - The complete drug reference. 38th ed. London: The Pharmaceutical Press; Edited by Alison Brayfield BPharm, MRPharmS: 2014_P. A: 1659-2.

Marzo A., Parenti M.A.: Pharmacokinetics of Cloperastine in volunteer human subjects. Istituto Simes report, 21 Oct 1980; CSR on file Zambon

Marchetti G. Acute toxicity of the medicinal product Hustazol (HT 11) administered by oral route in crossbred dogs (translation). Milano, Laboratorio di Farmacologia e Tossicologia: 1975

Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigaitis P, Ribas CD, Boon MH, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*. 2020 Jan 1;55(1).

Nakajima Y, Edanaga M, Kita T, Takahata H. Products HT-11 and fendizoic acid – Mutagenicity investigation on the Salmonella-Liver Microsome test (AMES). Osaka, Yoshitomi Pharmaceutical Ind., Ltd., without date

Nakanishi M, Namba T. Influence of HT-11 (Hustazol) on ICR Strain mice fetus. Yoshitomi Laboratories of Yoshitomi Pharmaceutical Ind., Ltd., without date.

Nakanishi M, Namba T, Asao T. Effect of HT-11 on fetal rats of the wistar strain. Yoshitomi Laboratories of Yoshitomi Pharmaceutical Ind., Ltd., without date.

Namba T et al. Acute and chronic toxicity of HT-11 (Hustazol). Yoshitomi Laboratories of Yoshitomi Pharmaceutical Ind., Ltd., without date.

Paris EG. Uso da cloperastina no tratamento da tosse seca em crianças. *Pediatria Moderna*. 1994; 30 (5):841-4.

Oldini C, Vecchi E. Double-blind investigation of the antitussive effectiveness of cloperastine. *Curr Ther Res* 1987; 42(1):99-105.

Serrano M, Sanz-Cuesta M, Villaronga M, Hayek LF, Perez-Dueñas B. Cloperastine-based cough syrup and acute dystonic reactions. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Mar;54(3):287.

Study 24-97/1 CNS effect of cloperastine on hexobarbital induced narcosis in mice Exp Prot. SN0028/1 Study Code 24-9

Study 23-97/1 CNS effect of cloperastine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice.

Svitaylo OA. Efficacy and tolerability of cloperastine fendizoate in the treatment of children and adolescents with cough caused by respiratory infections: Effect on night-time cough and the quality of sleep of patients and parents. A randomised, double-blind, placebo-controlled study [translation]. *Int J Drugs Ther* 2005; 22(3-4):35-43.

Takagi K, Takayanagi K, Imamura H: Study of Hustazol: Physical dependence, (no date reported)

Takagi K., Yuizono T., Kase Y. Investigation on the site of antitussive action of 1-[2-(alfa-(p-chlorophenyl)-benzyloxy)ethyl]piperidine (HT-11) [translation].” J Pharm Soc Jpn 1967;87(8):907-14.

Takagi, Takayanagi, Imamura: J. Pharm Soc Jap 85, 550 (1965), Takagi K., Yuizono T., Kase Y.: Investigation on the site of antitussive active of 1-[23(alfa-(p-chlorophenyl)-benzyloxy)ethyl]piperidine (HT-11); Yakugaku Zasshi, J Pharm Soc Jap; 1967: 87(8), 907

Terasaki G, Paauw DS. Evaluation and treatment of chronic cough. Medical Clinics. 2014 May 1;98(3):391-403.

Thiekotter PB.: Cloperastine versus codeine: Controlled clinical study in outpatients with cough of various origin [translation]. Progr Med Rome 1987; 43:279-82.

Torri A et al. La tosse in un reparto de medicina generale: il ruolo svolto de un nuovo antitosse nella pratica clinica quotidiana. Arch Med Interna 1983; 35(2):99-106.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento contém fendizoato de cloperastina, um agente antitussígeno de ação central e periférica que age seletivamente inibindo o centro da tosse situado no bulbo, sem deprimir o centro respiratório. A ação do fendizoato de cloperastina inicia-se, em média, 30 minutos após a sua administração (Oldini e Vecchi E 1987; Catania MA, 2011; Takagi K. et al, 1967; Serrano M. et al, 2012).

Ação central

A ação antitussígena de tipo central tem sido demonstrada e avaliada empregando os métodos da estimulação mecânica e elétrica (Takagi K. et al, 1967; Martindale, 2014; Johnson CM. et al, 2020). Na comparação com dois antitussígenos clássicos de ação central, a atividade antitussígena da cloperastina em estudos em animais resultou próxima àquela da codeína e superior à do dextrometorfano. E inversamente à codeína, o fendizoato de cloperastina não possui efeito anestésico no trato respiratório.

Ação periférica

- ação antiedematogênica: a cloperastina possui atividade farmacológica periférica na mucosa da árvore traqueobrônquica através da inibição do edema tecidual (Catania MA, 2011).

- ação relaxante da musculatura brônquica: a cloperastina apresentou efeito preventivo contra o broncoespasmo desencadeado pela histamina e acetilcolina por ter ação relaxante na musculatura lisa através de uma ação anti-histamínica.

- ação anti-irritativa: foi demonstrada a ação anticongestiva e anti-irritativa da cloperastina sobre a mucosa brônquica em cobaias submetidas à nebulização com histamina, que induz à congestão e irritação das mucosas das vias aéreas. A administração de cloperastina por via subcutânea demonstrou limitação dos fenômenos congestivos e irritativos (Catania MA, 2011).

Farmacocinética

Absorção: a cloperastina administrada oralmente é rapidamente absorvida do intestino (Catania MA, 2011). Foram observados níveis plasmáticos de cloperastina não metabolizada entre 3 e 8 ng/mL depois de administrado 10 mg de fendizoato de cloperastina (Marzo A. e Parenti M.A., 1980). Os valores mais altos de concentração plasmática são alcançados entre 60 e 90 minutos após administração oral (Catania MA, 2011). A concentração máxima incluindo os metabólitos é de 79 ng/mL.

Quando a cloperastina não metabolizada e os seus metabólitos são medidos em conjunto, a concentração sérica mais elevada ($C_{máx}$) é de 79 ng/mL, após 10 mL de fendizoato de cloperastina 3,54mg/mL (Marzo A. e Parenti M.A.,1980).

Distribuição: Os dados de distribuição foram obtidos de estudos pré-clínicos e após administração oral de fendizoato de cloperastina C^{14} em ratos aproximadamente 1% da dose foi encontrada nos tecidos, com exceção do fígado, onde uma distribuição maior foi observada. A eliminação dos tecidos foi rápida com uma concentração máxima em 2 horas.

Biotransformação: a cloperastina é completamente metabolizada no fígado em um curto período e após 4 horas da administração oral não se detecta cloperastina não modificada no plasma (Catania MA, 2011; Marzo A. e Parenti M.A.,1980). A substância é metabolizada pelo fígado e excretada pela bile, principalmente conjugada com ácido glicurônico (Marzo A. e Parenti M.A.,1980).

Eliminação: A meia vida plasmática é de 3 a 4 horas (Catania MA, 2011). A excreção urinária do fendizoato de cloperastina é de 16% em 24 horas e 20% em 48 horas. O restante é eliminado pela via biliar (Kato Y. e Furuta T., 1971).

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Dados pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução e desenvolvimento (Marchetti G.; Nakanishi et al; Marchetti G., 1975, Takagi K. et al, 1967; La Barre J., 1975).

População pediátrica

Estudos não clínicos relevantes para uso na população pediátrica, incluindo estudos peri ou pós-natais, não revelam riscos especiais para pacientes pediátricos (Marchetti G.; Ferriri R. e Miragoli G., 1979).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à cloperastina e/ou demais componentes das formulações.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Indivíduos com raros problemas hereditários de intolerância à frutose, má absorção de glicose/galactose ou insuficiência da sacarase/isomaltase não devem fazer uso deste medicamento.

O tratamento com fendizoato de cloperastina deve ser monitorado em portadores de Diabetes Mellitus.

A presença de para-hidroxibenzoato (grupo dos parabenos) na formulação do fendizoato de cloperastina pode produzir reações alérgicas, ainda que tardias.

Uso em idosos

Seguir as orientações gerais descritas na bula.

Uso pediátrico

Deve-se seguir sempre a dosagem estabelecida por peso corpóreo.

O fendizoato de cloperastina pode causar sonolência e deve ser utilizado com precaução em pacientes que exigem integridade do estado de vigília e atenção como, por exemplo, os que dirigem veículos ou que operam máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos de toxicidade reprodutiva em animais não evidenciaram atividades teratogênicas nem toxicidade fetal. Aconselha-se, como precaução, não tomar o medicamento no primeiro trimestre de gravidez. O medicamento só deve ser usado em caso de estrita necessidade e, sempre sob supervisão médica.

Não se dispõe de dados em mulheres no período da amamentação, ou se o fendizoato de cloperastina e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano, por isso não se recomenda utilizar este medicamento durante esta fase.

Não há dados disponíveis sobre o efeito da cloperastina na fertilidade.

Em caso de tosse persistente, recomenda-se extrema atenção à paciente com tosses crônicas, como aquelas associadas ao tabagismo, enfisema pulmonar ou asma, visto que a inibição do reflexo da tosse pode alterar a expectoração e levar ao aumento da resistência do trato respiratório.

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE (açúcar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação medicamentosa em humanos não foram realizados. Porém é desaconselhável o uso concomitante com álcool, anti-histamínicos, anticolinérgicos e sedativos, pois podem potencializar seus efeitos.

Interações com substâncias químicas

A cloperastina pode aumentar o efeito sedativo do álcool. O uso concomitante da cloperastina e o álcool é desaconselhado.

Interações com exames laboratoriais

Não há dados disponíveis sobre interações de fendizoato de cloperastina com exames laboratoriais.

Interações com alimentos

Não há dados sobre a interação da cloperastina com alimentos, por isso recomenda-se o uso de fendizoato de cloperastina entre as refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Após aberto, válido por 30 dias.

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.

Características físicas e organolépticas:

Suspensão homogênea, na cor branca, com sabor e odor de coco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O fendizoato de cloperastina xarope deve ser usado somente por via oral.

Como usar

- Agite antes de usar;
- Coloque o frasco na posição vertical e gire a tampa até romper o lacre;
- Use o copo dosador graduado, conforme a dose recomendada.
- Feche a tampa girando no sentido horário, para evitar que o produto perca suas características e consequentemente sua eficácia.

Posologia

- **Adultos** - a dose usual é de 10 mL de xarope, 3 vezes ao dia ou a critério médico. A dose total diária é de 40 mL de xarope, que corresponde a 141,6 mg de fendizoato de cloperastina, podendo ser dividida por 4: 1 dose pela manhã, 1 dose à tarde e 2 doses à noite.

- **Crianças até 12 anos de idade** - a dose ponderal usual é de 0,5-1,0 mL/kg/dia de xarope (que corresponde a 1,77 a 3,54 mg/kg/dia), dividida em 3 tomadas diárias ou a critério médico, podendo a dose total usual ser dividida por 4: 1 dose pela manhã, 1 dose à tarde e 2 doses juntas à noite.

Seguem as tabelas com os exemplos que podem ser considerados para facilitar o cálculo da dose a ser administrada:

Xarope - 0,5 a 1,0 mL/kg/dia			
Peso corpóreo (kg)	Dose (mL)		
	manhã	tarde	noite
10	2,5	2,5	5
20	5	5	10
30	7,5	7,5	15
≥ 40	10	10	20

Não utilizar mais que 60 mL de xarope por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): boca seca e sonolência.

Essas reações desaparecem rapidamente com a redução da dose.

Reações com incidências desconhecidas: reações anafiláticas e anafilactóides e urticária.

População pediátrica

A partir de estudos clínicos e vigilância pós-comercialização com fendizoato de cloperastina, não há diferença clinicamente relevante na natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança em populações adultas e pediátricas, ou quaisquer faixas etárias relevantes.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos.

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

10. SUPERDOSE

População adulta

Não foram notificados casos de superdosagem em adultos.

População pediátrica

Foi observada overdose em criança com 40 mL de fendizoato de cloperastina 3,54 mg/mL, sem qualquer reação adversa associada. O paciente foi tratado com 2 colheres de carvão ativado. Em caso de superdosagem, pode ocorrer a síndrome típica de intoxicação por anti-histamínicos.

Gerenciamento de superdose

Lavagem gástrica pode ser útil, se for realizada poucas horas após a ingestão da droga. O paciente deve ser mantido em repouso, de modo a minimizar quaisquer sinais de excitação central. Neste caso, pode ser útil o uso de benzodiazepínicos.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1256

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR

NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme a Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/02/2023.

bula-prof-433623-EMS-120522-v0

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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/09/2018	0939451/18-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2017	1609624/17-0	155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	02/04/2018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Xarope: Frasco com 60 mL + copo dosador ou frasco com 120 mL + copo dosador.
25/01/2021	0321582/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III- DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS III- DIZERES LEGAIS	VP VPS	Xarope de 3,54 mg/mL. Embalagem contendo 1 Frasco com 60 mL + copo dosador ou frasco com 120 mL + copo dosador.
30/05/2022	4227681/22-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS	VP VPS	Xarope de 3,54 mg/mL. Embalagem contendo frascos de 60 ou 120 mL, acompanhado de copo dosador.

