

Cloridrato de ambroxol
Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Xarope

3 mg/mL e 6 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de ambroxol

Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 1, 25 ou 50 frascos de 120 ml + copo-medida de cloridrato de ambroxol 3 mg/mL

Embalagem contendo 1, 25 ou 50 frascos de 120 ml + copo-medida de cloridrato de ambroxol 6 mg/mL

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO (3 mg/mL)

USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS (6 mg/mL)

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope de 3 mg/mL contém:

cloridrato de ambroxol 3,0 mg

veículo q.s.p. 1 mL

Veículo: hietelose, glicerol, propilenoglicol, sorbitol, ácido benzóico, ácido tartárico, aroma framboesa, aroma morango, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

Cada mL do xarope de 6 mg/mL contém:

cloridrato de ambroxol 6,0 mg

veículo q.s.p. 1 mL

Veículo: hietelose, glicerol, propilenoglicol, sorbitol, sacarina sódica, ácido benzóico, mentol, aroma pêssego (damasco), aroma laranja, ácido clorídrico e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de ambroxol é indicado para a terapia secretolítica e expectorante nas afecções broncopulmonares agudas e crônicas associadas à secreção mucosa anormal e transtornos do transporte mucoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em avaliação da prevenção de recorrência de bronquite ao longo de 12 meses, ambroxol (118 pacientes) manteve a prevenção em 63%, dos pacientes mais graves, em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo (123 pacientes). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,038$). Os eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento foram relatados por 8,5% dos pacientes com ambroxol e 9,8% dos pacientes com placebo.¹

Um estudo a longo prazo, duplo-cego e controlado por placebo em 173 pacientes com bronquite crônica tratados com cápsulas de ambroxol de liberação controlada foi realizado com doses diárias de 75 mg de ambroxol (uma vez ao dia) por 2 anos. Houve uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros de função pulmonar (capacidade vital – $p=0,001$, FEV1 – $p=0,05$, e taxa de fluxo de pico – $p=0,001$) e alívio evidente nos sintomas subjetivos (dispneia, tosse e dificuldade na expectoração).²

1. Bensi G. Efficacy of twelve-month therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with chronic bronchitis: double-blind, randomized, multicenter placebo controlled study (the AMETHIST trial). Chest 112 (3) (Suppl), 22S (1997)

2. Cegla UH. Long-term therapy over two years with ambroxol (Mucosolvan[®]) retard capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study in 180 patients. Prax. Klin. Pneumol 1988;42:715-721.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol demonstrou aumentar a secreção das vias respiratórias, o que potencializa a produção de surfactante pulmonar e estimula a atividade ciliar. Estas ações resultam na melhora do fluxo e do transporte de muco (depuração ou clearance mucociliar). A melhora da depuração mucociliar foi demonstrada em estudos farmacológicos clínicos. O aumento da secreção fluida e da depuração mucociliar facilita a expectoração e alivia a tosse.

Em pacientes que sofrem de doença pulmonar obstrutiva crônica, o tratamento a longo prazo (6 meses) com cloridrato de ambroxol resultou em uma redução significativa das exacerbações que se tornou evidente após 2 meses de tratamento. Os pacientes do grupo tratado com cloridrato de ambroxol perderam significativamente menos dias por motivo de doença e precisaram de menos dias quando necessitaram de tratamento com antibiótico. O tratamento com cloridrato de ambroxol também induziu a uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas (dificuldade de expectoração, tosse, dispneia, sinais auscultatórios) em comparação ao placebo.

Observou-se um efeito anestésico local do cloridrato de ambroxol em modelo de olho do coelho que pode ser explicado pelas propriedades bloqueadoras do canal de sódio. Demonstrou-se in vitro que o cloridrato de ambroxol bloqueia os canais neuronais clonados de sódio; a ligação foi reversível e dependente da concentração.

A liberação de citocina sanguínea, assim como das células mononucleares e polimorfonucleares ligadas ao tecido, foi significativamente reduzida in vitro pelo cloridrato de ambroxol.

Em estudos clínicos em pacientes com dor de garganta, foram reduzidos significativamente a dor e o rubor faríngeos.

Estas propriedades farmacológicas estão em conformidade com a observação em estudos clínicos anteriores de eficácia do cloridrato de ambroxol no tratamento de sintomas do trato respiratório superior, nos quais o cloridrato de ambroxol conduziu ao rápido alívio da dor e do desconforto relacionado à dor na região dos ouvidos-nariz-traqueia após inalação.

Todas estas propriedades farmacológicas combinadas facultam as formas de ação de cloridrato de ambroxol xarope. Primeiro, aliviando a irritação e o desconforto da mucosa inflamada da garganta, graças aos efeitos hidratante e anestésico locais promovidos pela constituição do xarope. Em seguida, cloridrato de ambroxol xarope atua sobre os brônquios exercendo seu principal benefício - facilitando a expectoração do muco e aliviando a tosse produtiva, protegendo do acúmulo de muco e contribuindo para a recuperação do paciente.

Após administração de cloridrato de ambroxol as concentrações de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina) nas secreções broncopulmonares e no catarro aumentaram.

O início de ação de cloridrato de ambroxol xarope ocorre em até 2 horas após o uso.

Farmacocinética Absorção

A absorção das formas orais de cloridrato de ambroxol de liberação imediata é rápida e completa, com linearidade de doses dentro dos limites terapêuticos. A concentração plasmática máxima é alcançada em 1 a 2,5 horas após a administração oral da formulação de liberação imediata.

Distribuição

A distribuição do cloridrato de ambroxol do sangue até o tecido é rápida e acentuada, sendo a maior concentração da substância ativa encontrada nos pulmões. O volume de distribuição após administração oral foi estimado em 552 litros. Dentro das faixas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas encontrada foi de aproximadamente 90%.

Metabolismo e Eliminação

Em torno de 30% de uma dose oral administrada é eliminada pelo metabolismo de primeira passagem hepática. O cloridrato de ambroxol é metabolizado fundamentalmente no fígado, por glicuronidação e clivagem para ácido dibromantranílico (cerca de 10% da dose), além de alguns metabólitos menos importantes.

Estudos em microsomas hepáticos humanos demonstram que a CYP3A4 é responsável pela metabolização do cloridrato de ambroxol para ácido dibromantranílico. Dentro de 3 dias após a administração oral, cerca de 6% da dose é encontrada na forma livre, enquanto cerca de 26% da dose é recuperada na forma conjugada na urina.

O cloridrato de ambroxol é eliminado com uma meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 10 horas. A depuração total está em torno de 660 ml/min, sendo a depuração renal responsável por cerca de 8% da depuração total. Foi estimado que a quantidade da dose excretada na urina após 5 dias representa cerca de 83% da dose total (radioatividade).

Farmacocinética em populações especiais

Em pacientes com disfunção hepática, a eliminação do cloridrato de ambroxol está diminuída, resultando em níveis plasmáticos aumentados em cerca de 1,3 a 2 vezes. Em razão da elevada faixa terapêutica do cloridrato de ambroxol, ajustes da dose não são necessários.

Outros

A idade e o sexo não afetaram a farmacocinética do cloridrato de ambroxol em extensão clinicamente relevante e, portanto não é necessário ajuste do regime posológico.

Não se identificou que a alimentação influencie a biodisponibilidade do cloridrato de ambroxol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de ambroxol não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de ambroxol e a outros componentes da fórmula.

O cloridrato de ambroxol xarope adulto e pediátrico é contraindicado para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância a frutose.

Categoria B de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Muitos poucos casos de lesões cutâneas graves como síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido relatados em associação temporal com a administração de expectorantes como o cloridrato de ambroxol. A maioria pode ser explicada pela gravidade das doenças subjacentes dos pacientes

e/ou pela medicação concomitante. Além disto, durante a fase inicial da síndrome de Stevens-Johnson ou NET um paciente pode apresentar sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta.

Pode acontecer que, confundido por estes sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe, seja iniciado tratamento sintomático com uso de medicação para tosse e resfriado.

Assim, se ocorrerem novas lesões cutâneas ou nas mucosas, deve-se orientar o paciente a procurar o médico imediatamente e o tratamento com cloridrato de ambroxol deve ser descontinuado por precaução. Em indicações respiratórias agudas, o médico deve ser procurado se os sintomas não melhorarem, ou se piorarem, durante o tratamento.

No caso de insuficiência renal, este medicamento só pode ser usado após consultar um médico.

Estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas não foram realizados. Não há evidências a partir de dados da pós-comercialização sobre efeito na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

O cloridrato de ambroxol xarope pediátrico somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

O cloridrato de ambroxol xarope adulto e pediátrico contém 3,75 mL de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 mL). Pacientes com a condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem usar este medicamento. O cloridrato de ambroxol xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

ESTE MEDICAMENTO NÃO CONTÉM AÇÚCAR, PODENDO SER UTILIZADO POR PACIENTES DIABÉTICOS.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

O cloridrato de ambroxol atravessa a barreira placentária. Estudos não clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

A ampla experiência clínica com o emprego após a 28ª semana de gravidez não evidenciaram efeitos prejudiciais ao feto. Mesmo assim devem ser observadas as precauções habituais a respeito do uso de medicamento durante a gravidez. O uso de cloridrato de ambroxol não é recomendado, sobretudo durante o primeiro trimestre.

Lactação

O cloridrato de ambroxol é excretado no leite materno. Embora não sejam esperados efeitos desfavoráveis nas crianças amamentadas, não se recomenda o uso de cloridrato de ambroxol em lactantes.

Fertilidade

Estudos não clínicos não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Desconhecem-se interações prejudiciais de importância clínica com outras medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Cloridrato de ambroxol xarope deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aspectos Físicos / Características Organolépticas:

O cloridrato de ambroxol xarope adulto (6 mg/mL) é uma solução límpida, levemente amarelada, com odor característico de laranja e pêssago-damasco, isenta de partículas estranhas.

O cloridrato de ambroxol xarope pediátrico (3 mg/mL) é uma solução límpida, levemente amarelada, com odor característico de framboesa e morango, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Utilize a marcação do copo-medida para medir as doses de cloridrato de ambroxol xarope. O cloridrato de ambroxol pode ser administrado com ou sem alimentos.

O cloridrato de ambroxol xarope pediátrico somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

XAROPE ADULTO (6 mg/mL):

Adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 5 ml por via oral, 3 vezes ao dia.

Este regime é adequado para o tratamento de doenças agudas do trato respiratório e para o tratamento inicial de condições crônicas até 14 dias.

XAROPE PEDIÁTRICO (3 mg/mL):

Crianças abaixo de 2 anos: 2,5 ml – 2 vezes ao dia Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 ml - 3 vezes ao dia

Crianças de 6 a 12 anos: 5 ml - 3 vezes ao dia

A dose de cloridrato de ambroxol xarope pediátrico pode ser calculada à razão de 0,5 mg de ambroxol por quilograma de peso corpóreo, 3 vezes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Cloridrato de ambroxol xarope e solução

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): disgeusia (distúrbios do paladar); hipoestesia da faringe; náusea; hipoestesia oral.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômitos; diarreia; dispepsia; dor abdominal; boca seca. Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): garganta seca; erupção cutânea; urticária.

Reações com frequência desconhecida (não foi possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis): reação/choque anafilático; hipersensibilidade; edema angioneurótico; prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento desconhecem-se sintomas específicos de superdose em humanos. Com base em superdose acidental e/ou relatos de erros na medicação os sintomas observados consistem dos efeitos adversos conhecidos de cloridrato de ambroxol nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0306

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

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



AR_28092016

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expedien	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
28/09/2016	-----	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	3- Características Farmacológicas 4- Contraindicações	VPS	Xarope de 3 mg/mL e 6 mg/mL
18/07/2016	2093362/16-2	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	3- Características Farmacológicas 9- Reações adversas	VPS	Xarope de 3 mg/mL e 6 mg/mL
10/02/2014	0101129/14-4	10459 – GENÉRICO– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10459 – GENÉRICO– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Mucosolvan (Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.), publicado no Bulário Eletrônico da ANVISA em 12/04/2013.	VPS	Xarope de 3 mg/mL e 6 mg/mL