

**cloridrato de ambroxol**

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

**NATIVITA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

Solução Oral (gotas) 7,5 mg/mL

Xarope Adulto 30 mg/mL

Xarope Pediátrico 15 mg/mL

**cloridrato de ambroxol**

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Formas farmacêuticas e Apresentações:****Xarope adulto de 30mg/5mL:**

Frascos com 100 e 120 mL + copo-medida. Embalagem com 1, 60 e 80 frascos.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****Xarope pediátrico de 15mg/5mL:**

Frascos com 100 e 120 mL + copo-medida. Embalagem com 1, 60 e 80 frascos.

**USO ORAL****USO PEDIÁTRICO****Solução oral 7,5 mg/mL (gotas):**

Frasco contendo 50 mL. Embalagem com 1 e 200 frascos.

**USO ORAL OU INALATÓRIO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO****Xarope adulto:**

Cada 5 mL contém 30 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 27,4 mg de ambroxol.

Cada mL contém 6 mg de cloridrato de ambroxol.

Veículos: glicerina, carboximetilcelulose sódica, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, aroma de limão, aroma de menta-hortelã, álcool etílico, sacarose e água purificada q.s.p. 1 mL.

**Xarope pediátrico:**

Cada 5 mL contém 15 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 13,7 mg de ambroxol.

Cada mL contém 3 mg de cloridrato de ambroxol.

Veículos: glicerina, carboximetilcelulose sódica, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, aroma de framboesa, álcool etílico, sacarose e água purificada q.s.p. 1 mL.

**Solução oral 7,5 mg/mL (gotas):**

Cada mL (25 gotas) contém 7,5 mg de cloridrato de ambroxol (0,3 mg/gotas), correspondentes a 6,8 mg de ambroxol.

Veículos: sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, álcool etílico e água purificada q.s.p. 1 mL.

**II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

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.<sup>1</sup>

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)

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

CLORIDRATO\_DE\_AMBROXOL\_VPS

### **Farmacodinâmica**

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo do 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.

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 gotas e 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 e após uma mediana de 6,5 horas para formulação de liberação controlada.

#### **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. Estima-se 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**

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

Cloridrato de ambroxol xarope adulto e pediátrico é contraindicado para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância a qualquer componente da fórmula.

#### **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 aos de gripe como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta. Pode acontecer que, confundido por estes sintomas inespecíficos semelhantes aos 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, cloridrato de ambroxol 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.

**Cloridrato de ambroxol gotas não contém açúcar, podendo ser utilizado por pacientes diabéticos.**

**Cloridrato de ambroxol xarope pediátrico e adulto: “ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO CONTÉM AÇÚCAR, PORTANTO DEVE SER UTILIZADO COM CAUTELA EM PORTADORES DE DIABETES”.**

**Cloridrato de ambroxol somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.**

#### **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.

**Cloridrato de ambroxol está classificado na 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**

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

Os prazos de validade para os produtos são:

- 24 meses para cloridrato de ambroxol solução (gotas) e;
- 24 meses para cloridrato de ambroxol xarope adulto e pediátrico.

**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 do medicamento:**

Cloridrato de ambroxol xarope adulto é uma solução límpida, incolor, viscosa, odor e sabor característicos de menta.

Cloridrato de ambroxol xarope pediátrico é uma solução límpida, incolor, viscosa, odor e sabor característicos de framboesa.

Cloridrato de ambroxol é uma solução límpida, incolor, inodoro, sabor característico.

**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.

Cloridrato de ambroxol pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Cloridrato de ambroxol xarope pediátrico e solução somente devem ser administrados a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.**

### **XAROPE ADULTO:**

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:**

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.

### **SOLUÇÃO EM GOTAS para uso oral ou por inalação:**

O frasco de cloridrato de ambroxol gotas vem acompanhado de um moderno gotejador, de fácil manuseio: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada. Para usar (1) rompa o lacre da tampa, (2) vire o frasco e (3) mantenha-o na posição vertical; para começar o gotejamento, bata levemente com o dedo no fundo do frasco.

### **Para uso oral:**

A dose para uso oral pode ser calculada à razão de 0,5 mg de ambroxol por quilograma de peso corpóreo, 3 vezes ao dia. As gotas podem ser dissolvidas em água.

Crianças abaixo de 2 anos: 1 mL (25 gotas), 2 vezes ao dia

Crianças de 2 a 5 anos: 1 mL (25 gotas), 3 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 2 mL, 3 vezes ao dia.

Adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 4 mL, 3 vezes ao dia.

**Para uso por inalação:**

A dose para inalação pode ser calculada na razão de 0,6 mg de ambroxol por quilograma de peso corpóreo, de uma a duas vezes ao dia.

Crianças abaixo de 6 anos: 1 a 2 inalações/dia, com 2 mL

Crianças acima de 6 anos e adultos: 1 a 2 inalações/dia com 2 mL a 3 mL

Cloridrato de ambroxol gotas para inalação pode ser utilizado com todos os inaladores modernos, exceto inaladores de vapor. Pode ser misturado com solução fisiológica salina e diluído na proporção de 1:1 a fim de se obter uma umidificação adequada do ar liberado pelo inalador.

Cloridrato de ambroxol gotas para inalação não deve ser misturado com ácido cromoglicato. Também não deve ser misturado com outras soluções que resultem em uma mistura com pH acima de 6,3, p.ex. solução alcalina para inalação (sal de Emser). Com o aumento do pH pode ocorrer precipitação de base livre de cloridrato de ambroxol ou turvação da solução.

Como a inalação pode por si mesma provocar tosse, recomenda-se que o paciente respire normalmente durante a inalação. Geralmente recomenda-se aquecer as soluções inalatórias à temperatura corpórea (esfregando o frasco entre as mãos) antes da inalação. Para pacientes com asma brônquica, aconselha-se iniciar a inalação após administração da medicação broncodilatadora habitual.

**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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**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. M.S. nº 1.4761.0014; 1.4761.0015

Farm. Resp: Dra. Denise Araújo Coelho – CRF/MG nº 34.474

**Nativita Indústria e Comércio Ltda.**

CNPJ 65.271.900/0001-19

Rua Paracatu, 1320 - Bandeirantes - Juiz de Fora /MG – CEP 36047-040

[www.nativita.ind.br](http://www.nativita.ind.br) - Indústria Brasileira





CLORIDRATO\_DE\_AMBROXOL\_VPS

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2013	0625960130	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	31/07/2013	0625960130	10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	31/07/2013	Atualização de texto conforme bula padrão.  Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL Xarope Adulto 30 mg/mL Xarope Pediátrico 15 mg/mL
11/06/2014	0465201141	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2014	0465201141	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2014	Correção do telefone de SAC e alteração de responsável técnico	VP/VPS	Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL Xarope Adulto 30 mg/mL Xarope Pediátrico 15 mg/mL



29/01/2018	0070462188	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/01/2018	0070462188	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/01/2018	Alteração de responsável técnico.  Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL Xarope Adulto 30 mg/mL Xarope Pediátrico 15 mg/mL
13/09/2019	2164079193	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/2019	2164079193	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/2019	- Substituição das informações relativas ao NOTIVISA por informações relativas ao VIGIMED nos textos de bulas de medicamentos. (versão bula do profissional de saúde).	VPS	Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL Xarope Adulto 30 mg/mL Xarope Pediátrico 15 mg/mL
16/08/2021	3217574214	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/08/2021	3217574214	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/08/2021	VPS – Atualização de layout para adequação a nova identidade visual – logomarca da empresa / Adequação a RDC 406/2020 – art. 49.  Alteração do ITEM 1 – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL Xarope Adulto 30 mg/mL Xarope Pediátrico 15 mg/mL

							<p>VP - Atualização de layout para adequação a nova identidade visual – logomarca da empresa.</p> <p>Alteração do ITEM 1 – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>Revisão de texto conforme bula padrão Mucosolvan (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda), publicada no bulário em 30/09/2020 – Medicamento de Referência eleito em 12/11/2012.</p>		
09/02/2022	N/A	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/02/2022	N/A	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/02/2022	<p>DIZERES LEGAIS</p> <p>Alteração de Responsável Técnico.</p>	VP/VPS	<p>Solução oral (gotas) 7,5 mg/mL</p> <p>Xarope Adulto 30 mg/mL</p> <p>Xarope Pediátrico 15 mg/mL</p>

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CLORIDRATO\_DE\_AMBROXOL\_VPS