

FLUISOLVAN

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Xarope

Adulto – 6mg/mL

Infantil – 3mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Fluisolvan

cloridrato de ambroxol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Xarope adulto de 6mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo-dosador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Xarope pediátrico de 3mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo-dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope adulto contém:

cloridrato de ambroxol6mg*

*equivalente a 5,48mg de ambroxol.

Excipientes: hidroxietilcelulose, sorbitol, glicerol, mentol, ácido benzóico, propilenoglicol, essência de banana líquida, álcool etílico, sacarina sódica e água purificada.

Cada mL do xarope pediátrico contém:

cloridrato de ambroxol.....3mg*

*equivalente a 2,74mg de ambroxol.

Excipientes: hidroxietilcelulose, sorbitol, glicerol, ácido benzóico, propilenoglicol, essência de banana líquida, álcool etílico e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Fluisolvan 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 75mg de ambroxol (uma vez ao dia) por 2 anos. Houve uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros de função pulmonar (capacidade vital -

$p=0,001$, $FEV_1 - p=0,05$, 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. Pneumo 1988;42:715-721.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo do **Fluisolvan**, 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 **Fluisolvan**. 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, **Fluisolvan** 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 **Fluisolvan** 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 660mL/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

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

Fluisolvan é contraindicado para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância à frutose.

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, **Fluisolvan** 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.

Fluisolvan contém 3,9g de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15mL). Pacientes com a condição hereditária

rara de intolerância à frutose não devem usar este medicamento. **Fluisolvan** xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

Fluisolvan xarope pediátrico 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 **Fluisolvan** em lactantes.

Fertilidade

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

Fluisolvan 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

Fluisolvan deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de Validade: 24 meses a partir da sua data de fabricação.

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:

Fluisolvan xarope adulto apresenta-se como um líquido límpido, incolor, com odor de banana mentolada.

Fluisolvan xarope pediátrico apresenta-se como um líquido límpido, incolor, com odor de banana.

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-dosador para medir as doses de **Fluisolvan**.

Fluisolvan pode ser administrado com ou sem alimentos.

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

Xarope adulto:

Adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 5mL 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: 2,5mL – 2 vezes ao dia

Crianças de 2 a 5 anos: 2,5mL - 3 vezes ao dia

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 **Fluisolvan** nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

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

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0090

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/12/2017.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2013	0561548/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2013	0561548/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2013	Versão Inicial	VPS	6MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 3MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS
03/02/2015	0099948/15-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2015	0099948/15-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2015	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 3. Características farmacológicas 9. Reações adversas	VPS	6MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 3MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS
07/03/2017	0364276/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2017	0364276/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2017	APRESENTAÇÃO alteração da faixa de restrição	VPS	6MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 3MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS

28/06/18	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	6MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 3MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS
----------	-----	--	-----	-----	--	-----	----------------	-----	--