

## **Anexo A**

### **FLUIBRON<sup>®</sup> cloridrato de ambroxol**

**Chiesi Farmacêutica Ltda.**

**Solução oral – 7,5 mg/mL  
Xarope adulto – 30 mg/5 mL  
Xarope pediátrico – 15 mg/5 mL**

**Fluibron®**

cloridrato de ambroxol

**APRESENTAÇÕES**

**Solução em gotas de 7,5 mg/mL:** frasco de vidro contendo 50 mL.

**USO ORAL OU INALATÓRIO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**Xarope adulto de 30 mg/5 mL:** frascos com 100 mL acompanhados de copo-medida graduado.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

**Xarope pediátrico de 15 mg/5 mL:** frascos com 100 mL acompanhados de copo-medida graduado.

**USO ORAL**

**USO PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL (20 gotas) **da solução oral (gotas)** contém:

cloridrato de ambroxol .....7,5 mg

(0,375 mg/gotas), correspondentes a 6,8 mg de ambroxol.

Veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, água purificada.

Cada 5 mL do **xarope adulto** contém:

cloridrato de ambroxol ..... 30 mg,

correspondentes a 27,4 mg de ambroxol. Cada ml contém 6 mg de cloridrato de ambroxol.

Veículo q.s.p. .... 5 mL

Excipientes: glicerol, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, aromas, ácido cítrico, água purificada.

Cada 5 mL do **xarope pediátrico** contém:

cloridrato de ambroxol .....15 mg,

correspondentes a 13,7 mg de ambroxol. Cada ml contém 3 mg de cloridrato de ambroxol.

Veículo q.s.p. .... 5 mL

Excipientes: glicerol, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, aromas, ácido cítrico, água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Fluibron**<sup>®</sup> 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>

#### Referências Bibliográficas:

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

#### Farmacodinâmica

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo de **Fluibron**<sup>®</sup>, 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 duas formas de ação de **Fluibron® 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, **Fluibron® 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 **Fluibron® 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.

### **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 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**

**Fluibron<sup>®</sup>** não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de ambroxol e a outros componentes da fórmula.

**Fluibron<sup>®</sup> xarope adulto e pediátrico** é contraindicado para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância a frutose.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Muito 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, **Fluibron**<sup>®</sup> 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.

**Fluibron**<sup>®</sup> xarope adulto e pediátrico contém 9,0 g de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 mL). Pacientes com a condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem usar este medicamento.

**Fluibron**<sup>®</sup> xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

**Fluibron**<sup>®</sup> xarope pediátrico e solução somente devem ser administrados 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 **Fluibron**<sup>®</sup> em lactantes.

### *Fertilidade*

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

**Fluibron<sup>®</sup> 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**

**Fluibron<sup>®</sup> gotas:** Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

**Fluibron<sup>®</sup> xarope adulto e Fluibron<sup>®</sup> xarope pediátrico:** Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.  
Após aberto, válido por 2 meses.

**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.**

**Fluibron<sup>®</sup> gotas** é uma solução límpida, incolor e inodora.

**Fluibron<sup>®</sup> xarope adulto** é uma solução límpida, incolor e com sabor de cereja.

**Fluibron<sup>®</sup> xarope pediátrico** é uma solução límpida, incolor e com sabor de cereja.

**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 **Fluibron<sup>®</sup> xarope**.

**Fluibron<sup>®</sup>** pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Fluibron<sup>®</sup> 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 **Fluibron® 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:**

**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 (20 gotas), 2 vezes ao dia.

Crianças de 2 a 5 anos: 1 mL (20 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 (80 gotas), 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.

**Fluibron®** 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.

**Fluibron®** 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

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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html), 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 **Fluibron<sup>®</sup>** nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

**DIZERES LEGAIS:**

Reg. M.S.: 1.0058.0039  
Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki  
CRF-SP nº 12.448

Registrado por: **CHIESI Farmacêutica Ltda.**  
Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2 - Santana de Parnaíba -  
SP  
CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada - Indústria Brasileira  
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-114525  
[www.chiesi.com.br](http://www.chiesi.com.br)

Fabricado por:  
Mariol Industrial Ltda.  
Av. Mario de Oliveira nº 605 – Distrito Industrial II – Barretos – SP

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 02/12/2016.**



FLUIBRON\_SOL\_OR\_XPE\_100580039\_VPS6