

MUCOSOLVAN[®]
(cloridrato de ambroxol)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsulas de liberação controlada

75 mg

solução (gotas)

7,5 mg/mL

xarope adulto 6 mg/mL

xarope pediátrico 3 mg/mL

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

Mucosolvan®
cloridrato de ambroxol

APRESENTAÇÕES

Xarope adulto de 30mg/5ml, frascos com 120 ml acompanhados de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Xarope pediátrico de 15mg/5ml, frascos com 120 ml acompanhados de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

Solução em gotas de 7,5 mg/ml, frasco com 50 ml acompanhado de copo-medida graduado.

USO ORAL OU INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

MUCOSOLVAN 24 HRS cápsulas de liberação controlada de 75 mg: embalagens com 10 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

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.
Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido benzoico, acessulfamo potássico, aroma de creme de morango, aroma de baunilha, água purificada.

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.
Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido benzoico, acessulfamo potássico, aroma de frutas vermelhas, aroma de baunilha, água purificada.
- **Gotas:** cada ml (25 gotas) contém 7,5 mg de cloridrato de ambroxol (0,3 mg/gotas), correspondentes a 6,8 mg de ambroxol.
Excipientes: ácido cítrico monohidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, água purificada.
- **MUCOSOLVAN 24 HRS:** Cada cápsula contém 75 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 68,4 mg de ambroxol.
Excipientes: crospovidona, cera de carnaúba, álcool estearílico, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, gelatina e água purificada.

1. INDICAÇÕES

MUCOSOLVAN 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

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

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. Pneumo 1988;42:715-721.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo do MUCOSOLVAN, 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 MUCOSOLVAN 24HRS resultou em uma redução significativa das exacerbações que se tornou evidente após 2 meses de tratamento. Os pacientes do grupo tratado com MUCOSOLVAN 24 HRS perderam significativamente menos dias por motivo de doença e precisaram de menos dias quando necessitaram de tratamento com antibiótico. O tratamento com MUCOSOLVAN 24HRS 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 MUCOSOLVAN 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, MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN gotas e xarope ocorre em até 2 horas após o uso.

Os efeitos de MUCOSOLVAN 24 HRS começam logo nos primeiros dias de tratamento.

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

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

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.

As cápsulas de liberação controlada apresentaram uma disponibilidade relativa de 95% (normalizada para a dose) em comparação com uma dose diária de 60 mg (30 mg duas vezes ao dia) administrada como comprimidos 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. 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

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

MUCOSOLVAN 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

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.

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

No caso de insuficiência renal, MUCOSOLVAN 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.

MUCOSOLVAN xarope adulto e pediátrico contém 3,6 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. MUCOSOLVAN xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

MUCOSOLVAN solução (gotas) quando usado por via oral: contém 42,8 mg de sódio por dose diária máxima recomendada (12 ml). Para o uso por via oral essa quantidade deve ser considerada para pacientes com dieta de sódio controlada.

MUCOSOLVAN solução (gotas) quando usado por via inalatória: contém também cloreto de benzalcônio como conservante, que quando inalado pode causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiper-reatividade das vias respiratórias.

MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN em lactantes.

Fertilidade

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

MUCOSOLVAN 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

Manter MUCOSOLVAN solução, xarope adulto e pediátrico em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz.

Manter MUCOSOLVAN 24 HRS em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

Os prazos de validade para os produtos são:

- 30 meses para MUCOSOLVAN 24 HRS;
- 36 meses para MUCOSOLVAN solução e;
- 24 meses para MUCOSOLVAN xarope adulto e pediátrico.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

- MUCOSOLVAN xarope adulto é um líquido levemente viscoso, claro, quase incolor, com odor de morango.
- MUCOSOLVAN xarope pediátrico é um líquido levemente viscoso, claro, quase incolor com odor de frutas vermelhas.
- MUCOSOLVAN solução em é um líquido claro, incolor a levemente amarronzado, com odor quase imperceptível.
- MUCOSOLVAN 24 HRS é uma cápsula com uma parte vermelha onde está impresso o símbolo “MUC 01” e uma outra parte laranja, com o símbolo da empresa. Contém grânulos redondos branco-amarelados, misturados com pequena quantidade de pó.

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 MUCOSOLVAN xarope e gotas.

MUCOSOLVAN pode ser administrado com ou sem alimentos.

MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

MUCOSOLVAN 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.

MUCOSOLVAN 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.

MUCOSOLVAN 24 HRS:

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com bastante líquido. Os grânulos contidos no interior da cápsula que ocasionalmente estejam presentes nas fezes liberaram a substância ativa durante sua passagem pelo sistema digestivo e, portanto não têm importância no tratamento.

Adultos: 1 cápsula uma vez ao dia.

MUCOSOLVAN 24 HRS não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

MUCOSOLVAN 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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

MUCOSOLVAN 24HRS

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): náusea.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômitos; diarreia; dispepsia; dor abdominal.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): 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.

Atenção: MUCOSOLVAN 24 HRS é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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 MUCOSOLVAN nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0357

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP 28.847

MUCOSOLVAN SOLUÇÃO EM GOTAS

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

MUCOSOLVAN XAROPE ADULTO E PEDIÁTRICO

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

OU

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

MUCOSOLVAN 24 HRS CÁPSULA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Biberach an der Riss – Alemanha

Embalado por:

Delpharm Reims

10 Rue du Colonel Charbonneaux

51100 - Reims – França

MUCOSOLVAN (todas apresentações) PROFISSIONAL

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

IB170619A

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



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/10/2019.

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2019	2273237/19-3	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	26/09/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML
24/09/2019	2248498/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291971/19-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML 7,5 MG/ML SOL CR FR GOT VD AMB X 50 ML + COP 75 MG CAP DURA MICROG LIB CONTROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC X 10

29/01/2018	0069026/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2017	1288205/17-4	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	31/12/2017	Dizeres legais: atualização de dados do novo titular do registro	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML 7,5 MG/ML SOL CR FR GOT VD AMB X 50 ML + COP 75 MG CAP DURA MICROG LIB CONTROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC X 10
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	--	--------	--

MUCOSOLVAN[®]
(cloridrato de ambroxol)

Opella Healthcare Brazil Ltda.

xarope adulto 6 mg/mL

xarope pediátrico 3 mg/mL

Mucosolvan®
cloridrato de ambroxol

APRESENTAÇÕES

Xarope adulto de 30mg/5ml, frascos com 120 ml acompanhados de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Xarope pediátrico de 15mg/5ml, frascos com 120 ml acompanhados de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO 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.
Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido benzoico, acessulfamo potássico, aroma de creme de morango, aroma de baunilha, água purificada.

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.

Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido benzoico, acessulfamo potássico, aroma de frutas vermelhas, aroma de baunilha, água purificada.

- Gotas: cada ml (25 gotas) contém 7,5 mg de cloridrato de ambroxol (0,3 mg/gotas), correspondentes a 6,8 mg de ambroxol.
Excipientes: ácido cítrico monoidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, água purificada.

1. INDICAÇÕES

MUCOSOLVAN 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

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 do MUCOSOLVAN, 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 MUCOSOLVAN 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, MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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

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

MUCOSOLVAN 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

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, MUCOSOLVAN 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.

MUCOSOLVAN xarope adulto e pediátrico contém 3,6 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. MUCOSOLVAN xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

MUCOSOLVAN solução (gotas) quando usado por via oral: contém 42,8 mg de sódio por dose diária máxima recomendada (12 ml). Para o uso por via oral essa quantidade deve ser considerada para pacientes com dieta de sódio controlada.

MUCOSOLVAN solução (gotas) quando usado por via inalatória: contém também cloreto de benzalcônio como conservante, que quando inalado pode causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiper-reatividade das vias respiratórias.

MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN em lactantes.

Fertilidade

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

MUCOSOLVAN 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

Manter MUCOSOLVAN solução, xarope adulto e pediátrico em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz.

Os prazos de validade para os produtos são:

- 36 meses para MUCOSOLVAN solução e;
- 24 meses para MUCOSOLVAN 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.

- MUCOSOLVAN xarope adulto é um líquido levemente viscoso, claro, quase incolor, com odor de morango.
- MUCOSOLVAN xarope pediátrico é um líquido levemente viscoso, claro, quase incolor com odor de frutas vermelhas.
- MUCOSOLVAN solução em é um líquido claro, incolor a levemente amarronzado, com odor quase imperceptível.
-

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 MUCOSOLVAN xarope e gotas.

MUCOSOLVAN pode ser administrado com ou sem alimentos.

MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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

MUCOSOLVAN 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.

MUCOSOLVAN 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**MUCOSOLVAN 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 MUCOSOLVAN 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

Registro: 1.8620.0017

Registrado por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175

Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Produzido por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano - SP

Indústria Brasileira - ® Marca registrada

IB061123

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/02/2024.

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999226/23-1	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	06/11/2023	VP 6. Como usar este medicamento? Dizeres Legais VPS Dizeres Legais	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML
30/09/2020	3353490/20-0	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3353490/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML
30/10/2019	2641529/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2019	2273237/19-3	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	26/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML
24/09/2019	2248498/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291971/19-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML

29/01/2018	0069026/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2017	1288205/17-4	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	31/12/2017	Dizeres legais: atualização de dados do novo titular do registro	VP/VPS	6 MG/ML XPE ADU CT FR VD AMB X 120 ML 3 MG/ML XPE PED CT FR VD AMB X 120 ML
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	--	--------	--