

Anexo A

FLUIBRON[®] A **cloridrato de ambroxol**

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Solução para nebulização – 7,5 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluibron® A

cloridrato de ambroxol

APRESENTAÇÕES

Solução para nebulização

Cada flaconete contém 7,5 mg/mL de cloridrato de ambroxol.

Embalagem com 10 flaconetes contendo 2 mL cada.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL (meio flaconete) de **Fluibron® A** contém:

cloridrato de ambroxol7,5 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fluibron® A está indicado para uso em nebulização (aerossolterapia), na terapêutica dos processos agudos e crônicos das vias aéreas superiores ou inferiores que necessitam de tratamento mucolítico, fluidificante e expectorante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da ação mucoreguladora do ambroxol foi avaliada e comparada ao seu precursor direto, bromexina, em 30 pacientes com idade compreendida entre 52 e 82 anos, que apresentavam broncopneumopatias crônicas, com ou sem obstrução bronquial, durante 12 dias de tratamento. Ao final da avaliação, o grupo de pacientes que utilizaram o ambroxol por via inalatória, apresentou maior eficácia clínica comparada ao grupo bromexina, em todos os parâmetros avaliados. A avaliação individual mostrou resultados significativos em relação à quantidade, viscosidade, aspecto da secreção, tosse, dificuldade de expectoração e ruídos pulmonares nos pacientes que receberam o ambroxol por via inalatória.¹

Com o objetivo de avaliar a atividade mucociliar do ambroxol, foram estudados 10 pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). O clearance mucociliar foi avaliado através do método de microesferas de albumina humana sérica, marcadas com Tc. Além disso, a taxa de clearance foi avaliada após a inalação de ambroxol.

Esses dados mostram que o ambroxol é ativo no transporte mucociliar das regiões periféricas do pulmão, nos primeiros trinta minutos após administração por via inalatória e que esta atividade é significativamente maior ($P < 0,05$) em relação à inalação contendo solução salina (placebo).²

Referências Bibliográficas:

- 1 - Caterino N Di, Puzio E, Natale M R, Cocco G, Melillo G: Studio Clinico Controllato Sull'azione dell'ambroxol per uso aerosolico. Estratto da Minerva Pneumologica 1984; 23(3): 315-322
- 2 - Rizzato G, Banfi F, Magri G, Possa M, Vercelloni M, Ciceto S Lo, Bertoli L: Studio Preliminare dell'attività dell'ambroxol sulla clearance mucociliare. Medicina Toracica 1983; 5: 23-27.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Ambroxol age na regularização do transporte da secreção de muco em toda a árvore respiratória. Além disso, possui ação mucolítica e atividade mucoreguladora. Seu efeito farmacológico é exercido sobre a qualidade do muco, funcionalidade ciliar e produção de surfactante alveolar. Qualidade do Muco: ambroxol estimula a atividade das células da glândula serosa, liberando os grânulos formados de muco, normaliza a viscosidade do muco e, finalmente, regula a atividade das glândulas tubuloalveolares da árvore respiratória.

Funcionalidade ciliar: ambroxol aumenta tanto o número de microvilosidades no epitélio vibrátil, quanto a taxa de movimentos ciliares, com um consequente aumento da velocidade de transporte do muco produzido, finalmente, levando à normalização dos parâmetros respiratórios, melhorando a expectoração.

Aumento da produção de surfactante: ambroxol estimula pneumócitos tipo II para uma maior produção de surfactante alveolar, garantindo assim a estabilidade do tecido pulmonar, permitindo uma correta purificação bronquiolar e alveolar. Com isso, melhora o mecanismo respiratório, favorecendo as trocas gasosas.

Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade de ambroxol foi avaliada em seres humanos após a administração oral do produto a voluntários saudáveis. Ambroxol mostrou ser rapidamente absorvido pelo trato intestinal. A meia-vida é de aproximadamente 10 horas e os níveis séricos máximos são atingidos em aproximadamente 2 horas. A droga é quase totalmente eliminada por via renal, sob a forma de metabólitos ou inalterada.

Segurança pré-clínica

Toxicidade Aguda

A Toxicidade aguda de **Fluibron® A** testada em animais pequenos são muito baixas (DL50/oral em camundongos = 2842 mg/Kg; DL50/oral em ratos > 4000 mg/Kg).

Toxicidade Crônica

Avaliações dos parâmetros levados em consideração mostram que **Fluibron® A** é dotado de uma boa tolerabilidade, tanto a nível sistêmico e local. Em particular, nenhuma alteração significativa bioquímica ou sanguínea foi observada, não houve danos sobre os órgãos principais, bem como quaisquer modificações na sua função.

Atividade Teratogênica

Os dados coletados nos experimentos (ratas e coelhas grávidas) apontam a ausência total de qualquer atividade teratogênica de **Fluibron® A**.

Atividade mutagênica

Os testes clássicos de mutagenicidade não apontaram qualquer indício de **Fluibron® A** relacionado à atividade mutagênica.

Influência sobre os diferentes órgãos e sistemas

Foi provado que **Fluibron® A** não causou variações significativas na pressão do ventrículo esquerdo, pressão arterial femoral, eletrocardiograma e da frequência cardíaca nos cães acordados. Da mesma forma, na dose de 160 mg / kg / oral e 40 mg / kg / SC, **Fluibron® A** não mostrou qualquer atividade no movimento peristáltico dos cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à droga ou a qualquer um dos componentes do medicamento, que apresentam insuficiência hepática ou renal grave e no primeiro trimestre de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alterações hepáticas ou renais graves.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idades.

Categoria B. Descrição: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mucolíticos podem induzir obstrução brônquica em crianças com idade inferior a 2 anos, pois a capacidade de drenagem de muco brônquico é limitada nesta faixa etária, devido às características fisiológicas das vias respiratórias. Portanto, mucolíticos não devem ser usados em crianças com menos de 2 anos.

Fluibron® A deve ser administrado através de aparelhos de nebulização (aerossolterapia) do tipo ultrassônico ou pneumático.

A nebulização em crianças deve ser feita apenas com prescrição médica e na presença de adultos.

Uma vez que em uma inspiração demasiadamente profunda pode ocorrer tosse devido à irritação, recomenda-se realizar inspiração e expiração normais durante a nebulização (aerossolterapia). Nos pacientes particularmente sensíveis, aconselha-se aquecer a solução para nebulização à temperatura corpórea.

Fluibron® A deve ser administrado com cautela em pacientes portadores de úlcera péptica.

Casos muitos raros de lesões cutâneas graves foram relatados, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associada à administração de expectorantes, como o cloridrato de ambroxol. A maior parte destes casos pode ser explicada pela gravidade da doença subjacente do paciente e / ou pela terapêutica concomitante. Além disso, durante a fase inicial da síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, os pacientes podem sentir sintomas inespecíficos de gripe, como febre, dores musculares, rinite, tosse e dor de garganta. Devido a estes sintomas, é possível que uma terapia sintomática seja instituída com medicamentos contra a tosse e resfriado. Portanto, se lesões cutâneas ou nas mucosas aparecem, é necessário retorno imediato ao médico e interromper o tratamento com cloridrato de ambroxol como medida de precaução.

Na presença de leve a moderada insuficiência renal, **Fluibron® A** só deve ser usado depois de ter consultado o médico. Como para qualquer medicamento de metabolização hepática seguida de eliminação renal, em caso de insuficiência renal grave, uma acumulação de metabólitos de ambroxol gerados no fígado pode ocorrer.

Nos pacientes portadores de asma brônquica, é conveniente utilizar um broncodilatador antes da nebulização do **Fluibron® A**.

Não utilizar para tratamento prolongado. Depois de curto período de tratamento sem resultados apreciáveis, deve ser reavaliado o quadro clínico.

Gravidez e Lactação

A administração do medicamento a gestantes e durante o período de amamentação só deve ser feita sob prescrição e estrito controle médico. Os estudos de teratogênese e de toxicidade fetal em animais não revelaram evidência de efeito nocivo do **Fluibron® A**, mesmo em doses elevadas. Embora os estudos realizados não tenham demonstrado ação teratogênica até a presente data, recomenda-se evitar o uso no primeiro trimestre de gravidez.

Categoria B. Descrição: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Após administração de ambroxol, a concentração de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima e eritromicina) parece aumentar na secreção broncopulmonar e saliva.

Interação com outros medicamentos não foram observadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

O medicamento fechado deverá ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da 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.

Após a abertura do flaconete, este deve ser conservado em refrigerador e utilizado dentro de 24 horas. **Após abertura do envelope de alumínio, os flaconetes devem ser utilizados no máximo em 3 meses**

Após aberto, válido por 24 horas.

Cada flaconete contém um líquido transparente (incolor) e inodoro (sem cheiro).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para permitir a aplicação do medicamento **Fluibron® A** é necessário a utilização de aparelho nebulizador.

Leia atentamente as instruções para o uso correto.

INSTRUÇÕES DE USO



Figura A

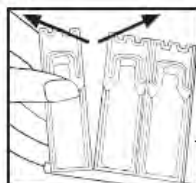


Figura B



Figura C



Figura D

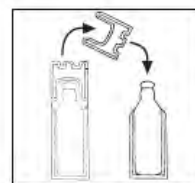


Figura E

Figura A
Dobre nas duas direções.

Figura B
Separe o flaconete na parte superior e depois na parte inferior.

Figura C
Para abrir gire a tampa do flaconete para o lado esquerdo.

Figura D
Para gotear basta pressionar o flaconete.

Figura E
Caso utilize metade da dose, tampe o flaconete e utilize o conteúdo restante dentro de 24 horas.

POSOLOGIA

Adultos e crianças com idade superior a 5 anos: um flaconete, de 2 mL, contendo 7,5 mg/mL de cloridrato de ambroxol, sob nebulização, a cada 12 horas (2 inalações ao dia).

Crianças com idade entre 2 a 5 anos: meio flaconete ou um flaconete, de 2 mL, contendo 7,5 mg/mL de cloridrato de ambroxol, sob nebulização, a cada 24 horas (1 inalação ao dia) ou a cada 12 horas (2 inalações ao dia).

O médico deverá acompanhar a melhora do quadro clínico do paciente, avaliando o período ideal de duração do tratamento.

As doses serão ajustadas pelo médico em cada caso. Não ultrapassar a dose recomendada.

A solução deve ser administrada por meio de aparelho para nebulização (aerossolterapia). Pode ser diluída em soro fisiológico na proporção de 1:1, ou seja, 1 mL de soro para cada 1 mL do produto.

Uso geriátrico: **Fluibron® A** pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções comuns ao produto.

O limite máximo diário, para crianças com idade superior a 5 anos de idade, é de 2 flaconetes ao dia.

O limite máximo diário, para crianças com idade entre 2 a 5 anos de idade, é de 2 flaconetes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas o produto é bem tolerado.

Reação muito comum ($> 1/10$): não foram relatadas até o momento.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): disgeusia, hipoestesia da faringe ou cavidade oral, náusea.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): vômitos, diarreia, dispepsia, dores abdominais, boca seca.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): cefaleia.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): não foram relatadas até o momento.

Frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, tais como edema, angioedema, urticária, erupção cutânea com coceira, eritema, garganta seca, obstrução bronquial.

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

10. SUPERDOSE

Não foram registrados sintomas de superdose até o momento.

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

Fabricado por:

CHIESI Farmacêutici S.p.A. – Parma - Itália.

Importado e embalado (embalagem secundária) 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

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/04/2013.



FLUIBRON A_SOL_NEBUL_100580039_VPS2

Anexo A

FLUIBRON[®] 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 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

Veículo q.s.p. 1 mL

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, água purificada.

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

cloridrato de ambroxol 30 mg

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

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

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

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) (Supl), 22S (1997).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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 polinucleares 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 83% 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

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

Fluibron® 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**[®] 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[®] 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[®] xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.

Fluibron[®] xarope pediátrico e solução somente devem ser administrados a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

FLUIBRON[®] XAROPE E SOLUÇÃO NÃO CONTÉM AÇÚCAR, PODENDO SER UTILIZADOS POR PACIENTES DIABÉTICOS.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

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

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

Lactação

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

Fertilidade

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

Fluibron[®] 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[®] gotas: Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Fluibron[®] xarope adulto e Fluibron[®] 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[®] gotas é uma solução límpida, incolor e inodora.

Fluibron[®] xarope adulto é uma solução límpida, incolor e com sabor de cereja.

Fluibron[®] 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[®] xarope**.

Fluibron[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Fluibron[®] 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.

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.

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.

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.

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:

Cada mL contém 7,5 mg de cloridrato de ambroxol, que correspondem a 6,8 mg de ambroxol.

1 mL = 20 gotas = 7,5 mg.

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, 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®** 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

Fabricado por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Rodovia Régis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Jardim Itapecerica – Itapecerica da Serra - SP

Fluibron® gotas:

Embalado (embalagem secundária) por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Ou

Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Avenida Itaboraí, 1425 – São Paulo – 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 05/11/2014.



FLUIBRON_SOL_OR_XPE_100580039_VPS4

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/ notificação que altera bula | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------------------------|---|---|------------------|---------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/04/2013 | 0274414137 | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | • Envio inicial do texto de bula adequado à RDC 47/2009; | VP / VPS | Fluibron A - Solução para Nebulização |
| 05/06/2013 | 0445029139 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | • Envio inicial do texto de bula para adequação à bula do medicamento de referência disponibilizada no Bulário Eletrônico em 12/04/2013; | VP / VPS | Fluibron Xarope e Solução Oral (Gotas) |
| 09/08/2013 | 0660988131 | 10136 - SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária | NA | NA | NA | • Inclusão da Blisfarma como local alternativo de embalagem secundária; | VP / VPS | Fluibron Solução Oral (Gotas) |
| - | A ser gerado no momento da petição | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> • Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Características farmacológicas; • Cuidados de armazenamento do medicamento; • Reações adversas; | VP VPS | Fluibron Xarope e Solução Oral (Gotas) |