

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lizipaina ambroxol 17,86 mg/ ml solución para pulverización bucal

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una pulverización contiene 2,5 mg de ambroxol hidrocloreuro.

Un ml de solución para pulverización bucal contiene 17,86 mg de ambroxol hidrocloreuro.

#### **Excipientes con efecto conocido:**

El medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis ( 4 pulverizaciones) y muy pequeñas cantidades de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización bucal.

Solución transparente y casi incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio del dolor de garganta agudo para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: pulverizar 1 dosis de 10 mg (4 pulverizaciones) en el fondo de la garganta hasta 6 veces al día.

Lizipaina ambroxol puede utilizarse hasta 3 días. En caso de persistencia de los síntomas o fiebre alta, el paciente debe consultar al médico.

##### *Población pediátrica*

Lizipaina ambroxol no debe utilizarse en niños menores de 12 años (ver sección 4.4).

##### Forma de administración

Vía bucal.

Antes de utilizarlo, la bomba dosificadora debe activarse 5 veces para que se libere una nube de solución. En el caso de que no se haya utilizado el pulverizador durante un período largo de tiempo, la bomba dosificadora debe activarse una vez antes de proceder a aplicar el producto de nuevo.

Para la aplicación, el frasco del pulverizador debe utilizarse en posición vertical con la boquilla dirigida hacia el fondo de la garganta, al mismo tiempo que se pulsa hasta el fondo la cabeza de la bomba dosificadora.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al ambroxol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Lizipaina ambroxol 17,86 mg/ ml solución para pulverización bucal puede utilizarse hasta 3 días. Si el paciente empeora o los síntomas todavía persisten después de 3 días o si el paciente tiene fiebre alta, debe consultar al médico.

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de ambroxol hidrocloreuro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ambroxol hidrocloreuro y se debe consultar a un médico.

Se puede observar disnea en el contexto de una enfermedad subyacente, p. ej. la inflamación de garganta. Las reacciones alérgicas locales (ver sección 4.8: edema angioneurótico) también pueden causar disnea. Las propiedades anestésicas locales del ambroxol pueden contribuir a una percepción alterada en la zona faríngea (ver sección 4.8: hipoestesia oral y faríngea).

Lizipaina ambroxol no es adecuado para el tratamiento de las úlceras orales. En estos casos debe pedirse consejo médico.

En caso de alteración de la función renal o hepatopatía grave, sólo debe tomarse Lizipaina ambroxol tras consultar a un médico. En caso de insuficiencia renal grave, para los medicamentos con metabolismo hepático seguido de eliminación renal, es de esperar la acumulación de metabolitos de ambroxol producidos en el hígado.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis (4 pulverizaciones).

Este medicamento puede producir irritación de la mucosa porque contiene propilenglicol.

#### Población pediátrica

Lizipaina ambroxol 17,86 mg/ ml solución para pulverización bucal no debe utilizarse en niños menores de 12 años.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han comunicado interacciones desfavorables clínicamente significativas con otros medicamentos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

El ambroxol hidrocloreuro atraviesa la barrera placentaria. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

La amplia experiencia clínica después de la semana 28 de embarazo, no ha mostrado evidencia de efectos nocivos sobre el feto.

Sin embargo, deberán tomarse las precauciones habituales, en relación a la utilización de medicamentos en el embarazo. No se recomienda su uso fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

#### Lactancia

El ambroxol hidrocloreuro se excreta en la leche materna. Aunque no son de esperar efectos adversos en lactantes no se recomienda su uso durante la lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay evidencia de datos post-comercialización del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Frecuencias estimadas en base a la base de datos de ensayos clínicos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Esta reacción adversa ha sido observada en la experiencia post-comercialización. Con un 95% de certeza, la categoría de la frecuencia no es mayor que poco frecuente (3/1226), pero podría ser inferior. No es posible una estimación precisa de la frecuencia, ya que la reacción adversa al fármaco no ocurre en la base de datos de ensayos clínicos de 1226 pacientes.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: exantema, urticaria

Frecuencia no conocida: reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda).

Como se observa generalmente en las alergias, la gravedad de las reacciones alérgicas puede aumentar si el paciente se expone de forma repetida a la misma sustancia (ver sección 4.3).

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: disgeusia (trastornos del gusto)

#### Trastornos gastrointestinales y respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: hipostesia oral y faríngea (ver sección 4.4), náuseas

Poco frecuentes: dolor abdominal superior, dispepsia, sequedad de boca

Raras: diarrea, sequedad de garganta

Frecuencia no conocida: vómitos

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado síntomas específicos de sobredosis en humanos hasta la fecha.

En base a informes de sobredosificaciones accidentales y/o errores de medicación, los síntomas observados coinciden con las reacciones adversas conocidas a las dosis recomendadas con Lizipaina ambroxol y pueden requerir tratamiento sintomático.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para la garganta (Anestésicos locales)  
Código ATC: R02AD

El efecto anestésico local de ambroxol hidrocloreuro ha sido observado en el modelo de ojo de conejo y es probable que sea el resultado de las propiedades bloqueantes de los canales de sodio: ambroxol hidrocloreuro bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes neuronales clonados hiperpolarizados *in vitro*; la unión fue reversible y dependiente de la concentración.

Esta característica concuerda con las observaciones adicionales de un alivio del dolor cuando se utiliza el ambroxol hidrocloreuro inhalado en otras enfermedades del tracto respiratorio superior.

Lizipaina ambroxol actúa localmente sobre la mucosa oral y faríngea.

Los ensayos clínicos confirman el alivio del dolor con Ambroxol pastillas para chupar (conteniendo 20 mg de ambroxol hidrocloreuro) en pacientes con dolor de garganta debido a una faringitis viral aguda. Excepto 1, los ensayos clínicos han mostrado que se experimenta un inicio de la acción como máximo a los 20 minutos. La duración del efecto es de por lo menos 3 horas.

Una aplicación (4 pulverizaciones) de Lizipaina ambroxol ha demostrado también reducción clínicamente relevante en el dolor asociado al dolor de garganta durante al menos 3 horas, observando el primer efecto a los 15 minutos de la aplicación.

*In vitro*, ambroxol hidrocloreuro parece ejercer efecto antiinflamatorio. *In vitro*, la liberación de citoquinas se redujo significativamente con ambroxol hidrocloreuro tanto en células sanguíneas mononucleares y polimorfonucleares como en células mononucleares y polimorfonucleares ligadas a tejidos.

En ensayos clínicos, Ambroxol pastillas para chupar (conteniendo 20 mg de ambroxol hidrocloreuro) ha demostrado reducir significativamente el enrojecimiento de garganta.

Además, Lizipaina ambroxol 17,86 mg/ml solución para pulverización bucal muestra una reducción significativa del enrojecimiento de la faringe en comparación con el placebo.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

La absorción de todas las formas orales no retardadas de ambroxol hidrocloreuro es rápida y completa con una linealidad de dosis en el rango terapéutico. Se alcanzan niveles plasmáticos máximos entre 1 y 2,5 horas tras la administración oral de una formulación de liberación inmediata y tras una media de 6,5 horas para las formulaciones de liberación lenta.

La biodisponibilidad absoluta tras un comprimido de 30 mg fue del 79 %.

La cápsula de liberación lenta mostró una biodisponibilidad relativa del 95 % (dosis normalizada) en comparación de una dosis diaria de 60 mg (30 mg dos veces al día) administrada como comprimidos de liberación inmediata.

Debido a la absorción adicional por la mucosa oral, la administración de las pastillas para chupar resultó en un aumento de aproximadamente el 25 % (90 % del intervalo de confianza = 116 – 134 %) en la exposición total en comparación con la formulación en jarabe. El aumento en la exposición no afecta negativamente la farmacodinámica de ambroxol hidrocloreuro en la indicación propuesta.

### Distribución

La distribución de ambroxol hidrocloreuro de la sangre al tejido es rápida y acusada, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en los pulmones. El volumen de distribución tras la administración oral se estimó en 552 litros. En el rango terapéutico, la unión a proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 90 %.

### Metabolismo o Biotransformación

Alrededor del 30 % de una dosis administrada oralmente se elimina por efecto de metabolismo de primer paso.

Ambroxol hidrocloreuro se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación e hidrólisis a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10% de la dosis) además de algunos metabolitos minoritarios. Los estudios en microsomas de hígado humano han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo de ambroxol hidrocloreuro a ácido dibromantranílico.

A los tres días de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se halla en forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en forma de conjugado en la orina.

.

### Eliminación

Ambroxol hidrocloreuro se elimina con una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total se encuentra en el rango de 660 ml/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.

En pacientes con disfunción hepática, la eliminación de ambroxol hidrocloreuro se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces más altos.

Debido al amplio rango terapéutico de ambroxol hidrocloreuro, no son necesarios ajustes de dosis.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

La edad y el género no afectaron la farmacocinética de ambroxol hidrocloreuro de forma clínicamente relevante, y por tanto no es necesario un ajuste de dosis.

La comida no afectó la biodisponibilidad de ambroxol hidrocloreuro.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato

Fosfato disódico dihidrato

Polisorbato 20  
Sucralosa  
Aroma refrescante (contiene propilenglicol)  
Aroma Eucalipto-mentol (contiene propilenglicol)  
Etanol  
Agua purificada

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

27 meses

Tras la primera apertura del medicamento, el medicamento puede utilizarse durante 6 meses.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar (tipo III) con bomba dosificadora y adaptador para la garganta (que consiste en diferentes materiales plásticos).

Tamaño del envase: 20 ml, 30 ml

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Antes de usar, activar la bomba dosificadora 5 veces para que se libere una nube de solución. En el caso de que no se haya utilizado el pulverizador durante un período largo de tiempo, la bomba dosificadora debe activarse 1 vez antes de proceder a aplicar el producto de nuevo.

Para la aplicación, el frasco del pulverizador debe utilizarse en posición vertical con la boquilla dirigida hacia el fondo de la garganta, al mismo tiempo que se pulsa a fondo la cabeza de la bomba dosificadora.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Opella Healthcare Spain, S.L.

C/ Josep Pla, 2

08019 – Barcelona

España

Grupo Sanofi

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78669

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/04/2014

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2017