

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambroxol Unither Pharmaceuticals 30 mg solución oral en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 sobre con 5 ml de solución oral contiene 30 mg de hidrocloreuro de ambroxol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

1 sobre con 5 ml de solución oral contiene 1.750 mg de sorbitol líquido (no cristalizante) y 4,80 mg de ácido benzoico y pequeñas cantidades de etanol (<5 mg/5 ml) en el aroma.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento secretolítico de la tos productiva en afecciones broncopulmonares agudas o crónicas asociadas a la secreción excesiva de moco y dificultad para transportarlo.

Ambroxol Unither Pharmaceuticals está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Ambroxol Unither Pharmaceuticals está contraindicado en niños menores de 12 años.

1 sobre (30 mg de hidrocloreuro de ambroxol) 3 veces al día (equivalente a 90 mg de hidrocloreuro de ambroxol) durante los primeros 2-3 días. Posteriormente, 1 sobre 2 veces al día (equivalente a 60 mg de hidrocloreuro de ambroxol al día).

La dosis podrá aumentarse a 60 mg de hidrocloreuro de ambroxol (2 sobres) 2 veces al día (equivalente a 120 mg de hidrocloreuro de ambroxol al día) si fuera necesario.

Ambroxol Unither Pharmaceuticals puede administrarse con o sin alimentos.

En caso de afecciones respiratorias agudas, deberá consultar a un médico si los síntomas no mejoran o empeoran.

4.3. Contraindicaciones

Ambroxol Unither Pharmaceuticals está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 y en niños menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No combinar medicamentos mucolíticos con antitusivos.

Se han recibido informes de reacciones cutáneas intensas tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) asociadas a la administración de clorhidrato de ambroxol. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con clorhidrato de ambroxol y deberá consultarse a un médico.

Como ocurre con todos los medicamentos metabolizados en el hígado y eliminados por vía renal, en caso de insuficiencia renal grave cabe esperar la acumulación de metabolitos hepáticos.

Dada la posibilidad de que se acumulen las secreciones, ambroxol debe usarse con precaución en caso de alteración de la función broncomotora y grandes cantidades de secreción (ej.: en el síndrome raro de discinesia ciliar).

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Este medicamento contiene ácido benzoico y pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 5 mg por sobre en el aroma.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de Ambroxol Unither Pharmaceuticals con antitusivos puede inducir una reducción del reflejo de la tos, que puede conllevar a su vez en una peligrosa acumulación de secreciones. El uso concomitante de estos fármacos solo debe tener lugar tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hidrocloruro de ambroxol atraviesa la barrera placentaria. Los estudios pre-clínicos no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

La amplia experiencia clínica con hidrocloruro de ambroxol después de la semana 28^a de gestación, no ha mostrado evidencia de efectos nocivos en el feto.

Sin embargo, deben tomarse las precauciones habituales respecto al uso de medicamentos durante el embarazo. En particular, no se recomienda el uso de Ambroxol Unither Pharmaceuticals fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Hidrocloruro de ambroxol se excreta en la leche materna. Aunque no cabe esperar efectos adversos en lactantes, no se recomienda el uso de Ambroxol Unither Pharmaceuticals durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios pre-clínicos no indican efectos nocivos directos o indirectos en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ambroxol Unither Pharmaceuticals no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se indican las frecuencias de las reacciones adversas:

En función de los criterios del MedDRA
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)

MedDRA: categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Síntomas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Adormecimiento de la garganta
	Muy raras	Rinorrea
	Frecuencia no conocida	Disnea (como síntoma de una reacción de hipersensibilidad)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, hipoestesia de la boca y la faringe
	Poco frecuentes	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal y sequedad de la boca
	Raras	Sequedad de garganta
	Muy raras	Estreñimiento, sialorrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Exantema, urticaria
	Frecuencia no conocida	Reacciones adversas cutáneas intensas (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemosa generalizada aguda)
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre, reacciones mucocutáneas

Notificación de sospecha 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 los profesionales sanitarios 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.

Según los casos descritos de sobredosis accidentales y errores de medicación, los síntomas observados coinciden con las reacciones adversas observadas conocidas para Ambroxol Unither Pharmaceuticals y pueden requerir tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes, excluyendo combinaciones con supresores de la tos.

Código ATC: R05CB06

Hidrocloruro de ambroxol aumenta la secreción de las vías respiratorias y laproducción de surfactante pulmonar y estimula la actividad mucociliar.

Esto da lugar auna mejora del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. El aumento de las secreciones y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos.

Se ha observado un efecto anestésico local de hidrocloruro de ambroxol en un modelo de ojo de conejo, probablemente como consecuencia de sus propiedades como bloqueador del canal de sodio: ambroxol bloquea los canales de sodio neuronales *in vitro*. La unión es reversible y dependiente de la concentración. Esta propiedad farmacológica es consistente con el rápido alivio del dolor y el malestar observados al inhalar hidrocloruro de ambroxol en el tratamiento sintomático de otras afecciones de las vías respiratorias superiores.

In vitro, se ha observado que hidrocloruro de ambroxol reduce considerablemente la liberación de citocinas por células mononucleares y polinucleares en sangre y tejidos.

Los estudios clínicos han demostrado una notable reducción del dolor de garganta y el enrojecimiento en pacientes con dolor de garganta.

La administración de hidrocloruro de ambroxol eleva la concentración de antibióticos tales como amoxicilina, cefuroxima, eritromicina y doxiciclina en las secreciones broncopulmonares y en el esputo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de formas orales no retardadas de hidrocloruro de ambroxol es rápida y prácticamente completa, dependiente de la dosis dentro de los límites terapéuticos.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de entre 1 y 2,5 horas tras la administración oral de formas de liberación inmediata.

Distribución

La distribución a los tejidos tras su administración es rápida y acusada, alcanzándose las mayores concentraciones en el pulmón.

El volumen de distribución tras la administración oral se estima en 552 litros. En dosis terapéuticas, la fijación a proteínas plasmáticas se establece aproximadamente en un 90 %.

Biotransformación y eliminación

Alrededor del 30 % de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático.

Hidrocloruro de ambroxol se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación e hidrólisis a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10 % de la dosis) y a otros metabolitos minoritarios.

Los estudios en microsomas de hígado humanos han mostrado que el citocromo P450 3A4 es responsable del metabolismo de hidrocloruro de ambroxol 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.

Hidrocloruro de ambroxol tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total ronda los 660 ml/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

Otros

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

No se ha probado que la ingesta de alimentos afecte a la biodisponibilidad de hidrocloreuro de ambroxol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El índice de toxicidad aguda de hidrocloreuro de ambroxol es bajo.

En estudios a dosis repetidas se identificó un NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) de dosis orales de 150 mg/kg/día (ratones, 4 semanas), 50 mg/kg/día (ratas, 52 a 78 semanas), 40 mg/kg/día (conejos, 26 semanas) y 10 mg/kg/día (perros, 52 semanas).

No se detectó ninguna toxicidad específica de órganos diana.

Los estudios de toxicidad intravenosa de 4 semanas de duración, realizados con hidrocloreuro de ambroxol en ratas (4, 16 y 64 mg/kg/día) y perros (45, 90 y 120 mg/kg/día, perfusión 3h/día), no mostraron toxicidad grave sistémica ni local (incluyendo resultados de histopatología). Todos los efectos adversos fueron reversibles.

En estudios realizados utilizando dosis orales de hasta 3.000 mg/kg/día en ratas y 200 mg/kg/día en conejos, no se observaron efectos embriotóxicos ni teratogénicos atribuibles a hidrocloreuro de ambroxol.

La fertilidad de las ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis de hasta 500 mg/kg/día.

El NOAEL fue 50 mg/kg/día en un estudio de desarrollo peri y posnatal.

A dosis de 500 mg/kg/día, hidrocloreuro de ambroxol resultó ligeramente tóxico tanto para los animales madre como para las crías, tal y como se demuestra en el retraso del desarrollo del peso corporal y la reducción en el número de animales por camada.

Los estudios de genotoxicidad tanto *in vitro* (tests de Ames y de aberración cromosómica) como *in vivo* (test de los micronúcleos en ratón) no mostraron un efecto mutagénico de hidrocloreuro de ambroxol.

Hidrocloreuro de ambroxol no mostró potencial tumorígeno en los estudios de carcinogénesis en ratones (50, 200 y 800 mg/kg/día) y ratas (65, 250 y 1.000 mg/kg/día) cuando se trató a los animales con una mezcla alimentaria durante 105 y 116 semanas respectivamente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acesulfamo potásico

Ácido benzoico

Aroma cítrico (contiene sabores naturales, sustancias saborizantes naturales, etanol 96 % y agua)

Glicerol

Hidroxietilcelulosa

Agua purificada

Sorbitol líquido (no cristalizable)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución oral en sobres monodosis de film PET12/AL12/PE50 sellado con calor.
Cajas de 15 y 21 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento no utilizado y todos los materiales desechables se eliminarán de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Unither Pharmaceuticals
151 rue André Durouchez
Espace Industriel Nord.
CS 28028
80084 Amiens Cedex 2
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización : 05/Diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019