

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambroxol Unither Pharmaceuticals 30 mg/5 ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis de 5 ml de solución oral contiene 30 mg de hidrocloreuro de ambroxol. Esto corresponde a 6 mg de hidrocloreuro de ambroxol por 1 ml.

Excipientes con efecto conocido:

1 dosis de 5 ml de solución oral contiene 1.750 mg de sorbitol líquido (no cristalizabile). Esto corresponde a 350 mg de sorbitol líquido (no cristalizabile) por 1 ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución clara e incolora o ligeramente amarillenta.

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

Posología y forma de administración

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

1 dosis de 5 ml de solución oral (30 mg de hidrocloreuro de ambroxol) 3 veces al día (equivalente a 90 mg de hidrocloreuro de ambroxol al día) durante los primeros 2-3 días. Posteriormente, 1 dosis de 5 ml de solución oral 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 (10 ml de solución oral por dosis) 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.

Ambroxol Unither Pharmaceuticals no debe tomarse durante más de 4-5 días sin consultar con un médico. En presencia de deterioro de la función renal o hepatopatía grave, sólo puede tomarse tras consultar con un médico. Como con cualquier medicamento metabolizado por el hígado con eliminación renal, cabe esperar una acumulación de metabolitos de ambroxol en el hígado en caso de insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

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 descrito reacciones cutáneas graves tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemosa generalizada aguda (PEGA) asociados a la administración de hidrocloreuro de ambroxol. Si presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con hidrocloreuro de ambroxol y consultar 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).

En presencia de deterioro de la función renal o hepatopatía grave, podrá tomarse únicamente tras consultar con un médico. Como con cualquier medicamento metabolizado por el hígado con eliminación renal, cabe esperar una acumulación de metabolitos de ambroxol en el hígado en caso de insuficiencia renal grave.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

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

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de ambroxol después de la semana 28ª 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 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 preclínicos 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 shock anafiláctico, angioedema (inflamación repentina de la piel, el tejido subcutáneo, las membranas mucosas o submucosas) 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, mucolíticos.

Código ATC: R05CB06

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

Esto da lugar a una mejora del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. El aumento de la secreción fluida 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 el 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 el tejido broncopulmonar 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 terminal 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 hidrocloruro de ambroxol se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces mayores.

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

Otros

La edad y el sexo no afectan a la farmacocinética de hidrocloruro 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 hidrocloruro de ambroxol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El índice de toxicidad aguda de hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro 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, hidrocloruro 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 hidrocloruro de ambroxol.

Hidrocloruro de ambroxol no mostró potencial tumorigénico 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

3 años.

Una vez abierto: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución oral en un frasco de vidrio topacio de tipo III de 150 ml con tapón de polietileno resistente a niños envasado en una caja.

Cada caja contiene un vasito medidor de polipropileno con una graduación de 5 a 20 ml.

Tamaño del envase: 1 frasco con 150 ml de solución oral.

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

Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016