

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mucibrón forte 6mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 6 mg de ambroxol hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de jarabe contiene:

183 mg de sorbitol (E-420).

5 mg de aspartamo (E951)

1 mg parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

0.25 mg parahidroxibenzoato de propilo (E- 216)

138 mg de glicerol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

La solución debe ser ligeramente viscosa, transparente o casi transparente, incolora o ligeramente coloreada y con aroma a fresa y frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en procesos catarrales y gripales, para adultos y niños a partir de 2 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

10 ml (60 mg de ambroxol hidrocloreuro), 2 veces al día (cada 12 horas), lo que significa un máximo diario de 120 mg de ambroxol hidrocloreuro.

Una vez que el paciente vaya mejorando, la dosis se puede reducir a la mitad.

Adolescentes mayores de 12 años

De 5 ml a 7,5 ml, según necesidad (30 mg a 45 mg de ambroxol hidrocloreuro), 2 veces al día (cada 12 horas), lo que significa un máximo diario de 60 a 90 mg de ambroxol hidrocloreuro.

Población pediátrica:

Niños de 6 a 12 años:

1 medida de 2,5 ml (15 mg de ambroxol hidrocloreuro), 2-3 veces al día, lo que significa un máximo diario de 45 mg de ambroxol hidrocloreuro. Después de 2-3 días, una vez que el paciente mejore, se puede reducir la pauta posológica a 2 veces al día cada 12 horas.

Niños de 2 a 5 años:

1 medida de 1,25 ml (7,5 mg de ambroxol hidrocloreuro), 3 veces al día (cada 8 horas), lo que significa un máximo diario de 22,5 mg de ambroxol hidrocloreuro. Después de 2-3 días, una vez que el paciente mejore, se puede reducir la pauta posológica a 2 veces al día cada 12 horas. En esta población se debe consultar al médico.

Niños menores de 2 años:

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática:

En caso de pacientes con alteración de la función renal o hepatopatía grave, se administrará el medicamento sólo bajo supervisión médica y se podrá reducir la dosis o aumentar los intervalos de administración del mismo. Debido a que el medicamento se metaboliza en el hígado y la eliminación es renal, en caso de insuficiencia renal grave cabe esperar la acumulación de los metabolitos hepáticos de ambroxol

Forma de administración

Vía oral.

Medir la cantidad de medicamento a tomar con el dispositivo de medida que se incluye en la caja (teniendo en cuenta las situaciones en las que sea necesario hacer dos medidas para obtener la dosis necesaria).

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día.

Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.

Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ambroxol hidrocloreuro o a alguno de los excipientes incluidos en las secciones 6.1.

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisis 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.

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

Los pacientes con deficiencia conocida de las funciones broncomotrices deben evitar tomar mucolíticos, excepto bajo supervisión médica, debido al riesgo de posible acumulación de grandes cantidades de mucosidad.

Se ha observado que ambroxol influye en el metabolismo de la histamina, por lo que se debería evitar su administración durante períodos prolongados en pacientes con intolerancia conocida a la histamina. Los síntomas de intolerancia son cefalea, rinitis y prurito.

Dado que los mucolíticos pueden alterar la barrera de la mucosa gástrica, ambroxol se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica

Población pediátrica

En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio-riesgo.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216).

Puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es fuente de fenilalanina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones desfavorables de trascendencia clínica con otros medicamentos.

La administración concomitante con antitusivos puede provocar la acumulación de grandes cantidades de secreciones bronquiales debido a la disminución del reflejo de la tos. La administración de estas combinaciones terapéuticas se deberá hacer con precaución.

La administración de ambroxol junto con antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) eleva la concentración de antibiótico en tejido pulmonar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Ambroxol 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.

Los estudios preclínicos, así como la amplia experiencia clínica después de la 28ª semana, no han mostrado evidencia de efectos nocivos en el feto.

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

Lactancia

El fármaco pasa a la leche materna.

Aunque no son de esperar efectos adversos en lactantes, no se recomienda el uso de Mucibrón forte durante la lactancia.

En animales, ambroxol se excreta en la leche materna. Al no disponerse de datos definitivos sobre los posibles efectos en seres humanos, se recomienda que las madres en período de lactancia solamente lo tomen una vez evaluado minuciosamente el cociente riesgo-beneficio.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A partir de los datos post-comercialización, no existen evidencias de su influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las siguientes:

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 ($< 1/10.000$)

No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- a) Las reacciones adversas más frecuentes son: disgeusia, hipoestesia faríngea, náuseas e hipoestesia oral.
- b) Relación tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	raras	Reacciones de hipersensibilidad
	no conocidas	Reacciones anafilácticas tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes	Hipoestesia faríngea
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	Náuseas, hipoestesia oral
	poco frecuentes	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca
	raras	Sequedad de garganta
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	raras	Exantema, urticaria
	no conocidas	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda)

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 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 base a informes sobre sobredosificaciones accidentales y/o errores de medicación los síntomas observados coinciden con las reacciones adversas observadas a las dosis recomendadas.

Tratamiento de sobredosis

En general no está indicada la adopción de medidas agudas como la provocación del vómito o el lavado gástrico, y sólo se deberán considerar en casos de sobredosis extrema. Por consiguiente, en todos los casos de sospecha de una sobredosis, se recomienda instaurar tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos,
código ATC: R05CB06

Ambroxol hidrocloreuro es una benzilamina sustituida derivada de la bromhexina. La diferencia con la bromhexina es la ausencia de un grupo metilo y la adición de un grupo hidroxilo en la posición 4(trans) del anillo ciclohexilo. Aunque no se conoce completamente el mecanismo exacto de acción, en diferentes estudios se han podido demostrar los efectos secretolíticos y secretomotores. En general, el efecto comienza 30 minutos después de la administración oral y dura, dependiendo de la dosis administrada, aproximadamente de 6 a 12 horas.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ambroxol hidrocloreuro aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reduce el número de exacerbaciones.

La administración de ambroxol hidrocloreuro eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

Ambroxol estimula la formación y liberación de material tensioactivo en el área alveolar y bronquial del pulmón fetal y de adulto. Estos efectos se han demostrado en cultivos celulares e in vivo en diferentes especies.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de ambroxol hidrocloreuro, a partir de formas orales de liberación inmediata, es rápida y completa, con linealidad de dosis dentro de los límites terapéuticos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1–2,5 horas tras la administración de las formas de liberación inmediata y en una media de 6,5 horas con las formas de liberación lenta. La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

Distribución

La distribución de ambroxol hidrocloreto de la sangre al tejido es rápida y acusada, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en el pulmón. El volumen de distribución tras la administración oral fue de 552 L. Dentro de los límites terapéuticos, la fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 90%.

Metabolismo o Biotransformación

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

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

En pacientes con disfunción hepática, la eliminación de ambroxol hidrocloreto se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces mayores. Debido al amplio rango terapéutico de ambroxol hidrocloreto, no son necesarios ajustes de dosis.

Otros:

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El índice de toxicidad aguda de ambroxol hidrocloreto es bajo. En estudios a dosis repetidas, dosis orales de 150 mg/kg/día (ratones, 4 semanas), 50 mg/kg/día (ratas, 52 y 78 semanas), 40 mg/kg/día (conejos, 26 semanas) y 10 mg/kg/día (perros, 52 semanas) fueron el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados). No se detectó ningún órgano diana toxicológico. Los estudios de toxicidad intravenosa de 4 semanas de duración, realizados con ambroxol hidrocloreto 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 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 ambroxol hidrocloreto. La fertilidad de las ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis de hasta 500 mg/kg/día. El NOAEL en el estudio de desarrollo peri y post natal fue 50 mg/kg/día.

La dosis de ambroxol hidrocloreto de 500 mg/kg/día resultó ligeramente tóxica para los animales madre y 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 *in vitro* (Ames y test de aberración cromosómica) e *in vivo* (test de micronúcleo en ratón) no mostraron capacidad mutagénica de ambroxol hidrocloreto.

Ambroxol hidrocloreto no mostró capacidad tumorigénica en los estudios de carcinogenicidad en ratones (50, 200 y 800 mg/kg/día) y ratas (65, 250 y 1.000 mg/kg/día) tratados con una dosis alimenticia durante 105 y 116 semanas respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido tartárico
Ácido cítrico monohidrato
Aroma de fresa
Aroma de frambuesa
Edetato de disodio
Sorbitol (E-420)
Hidroxietilcelulosa
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E- 216)
Citrato sódico dihidratado
Aspartamo (E- 951)
Glicerol
Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno tereftalato de color topacio con capsula “pilfer proof” de aluminio. Cada envase contiene 250 ml de solución oral y una jeringa dosificadora graduada de 5 ml con marcas a 1,25 ml, 2,50 ml y 5 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LABORATORIOS NORMON, S.A
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018