

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mucosan Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75 mg de ambroxol hidrocloreuro en forma de pellets.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina duras, alargadas, con la parte superior de color rojo y la inferior de color naranja.

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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

1 cápsula (75 mg de ambroxol hidrocloreuro) diaria.

Niños:

Este medicamento está indicado sólo para adultos. Los niños no lo pueden tomar.

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.

Las cápsulas deben ingerirse enteras con ayuda de un poco de líquido, sin abrir y sin masticar. 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.

En casos excepcionales, pueden encontrarse en las heces restos de partículas del excipiente, que ya no contienen principio activo y carecen, por tanto, de importancia.

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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han descrito algunos casos de lesiones graves en la piel como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados temporalmente a la administración de expectorantes como el ambroxol hidrocloreuro. Principalmente, éstas podrían explicarse por la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y/o por la administración de medicación concomitante. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o NET el paciente puede presentar en primer lugar síntomas prodrómicos de una enfermedad pseudogripal inespecífica como por ejemplo fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. Es posible que se inicie un tratamiento sintomático con medicación para la tos y el resfriado debido a la confusión creada por estos síntomas prodrómicos de una enfermedad pseudogripal inespecífica. Por lo tanto, si se producen nuevas lesiones en la piel o mucosas, se debe evaluar inmediatamente la situación clínica y, como precaución, suspender el tratamiento con ambroxol hidrocloreuro.

En caso de alteración de la función renal o hepatopatía grave, sólo debe utilizarse Mucosan 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 producidos en el hígado en caso de insuficiencia renal grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 Mucosan, 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 Mucosan durante la lactancia.

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.

a) Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas.

b) Relación tabulada de reacciones adversas

| Clasificación de órganos del sistema | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | reacción anafiláctica, shock anafiláctico, hipersensibilidad | frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
| Trastornos gastrointestinales | náuseas | frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) |
| | vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal | poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | exantema, urticaria | raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) |
| | angioedema, prurito | frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |

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. En caso de producirse, se recomienda instaurar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos, código ATC: R05CB

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ambroxol 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 hidrocloreto eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de ambroxol hidrocloreto, 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%.

Las cápsulas de liberación modificada mostraron una disponibilidad relativa de 95% (dosis normalizada) en comparación con la dosis diaria de 60 mg (30 mg dos veces al día) administrada en forma de comprimido de liberación inmediata.

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.

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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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.

Con la forma retard se consiguen niveles terapéuticos de ambroxol superiores a 30 ng/ml durante 24 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Ambroxol hidrocloreuro 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

Crospovidona
Cera carnauba
Alcohol estearílico
Estearato de magnesio
Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Goma laca

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de 10 ó 30 cápsulas, contenidas en blisters de PVC/PVDC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Prat de la Riba, 50
08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.102

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

Fecha de la primera autorización: 24 de junio de 1994

Fecha de la última renovación de la autorización: 28 de mayo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2013.