

INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO DE USO INTERNO (*COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS*)

Nro. 0110-07

8 de agosto de 2014

BISOLVON MAX®

Composición

1 cápsula de liberación prolongada contiene: 75 mg
5 ml de jarabe contienen: 30 mg

trans-4-[(2-amino-3,5-dibromo-benzil)amino]ciclohexanol clorhidrato
(= clorhidrato de ambroxol)

Excipientes**:

Cápsulas de liberación prolongada: Contenido de la cápsula: crospovidona, cera de carnauba, alcohol estearílico, estearato de magnesio
Recubrimiento de la cápsula: gelatina, agua purificada, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta blanca para impresión: goma laca, dióxido de titanio [E171]

Jarabe, 30 mg/5 ml: (PCID 83506): ácido benzoico, hidroxetilcelulosa, acesulfame potásico, sorbitol líquido, glicerol al 85%, aroma a crema de fresa, aroma a vainilla, agua purificada

Indicaciones

Mucolítico y Expectorante

Terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas a secreción mucosa anormal y deterioro del transporte mucoso.

Posología y administración

Cápsulas de liberación prolongada, 75 mg

Adultos: 1 cápsula de liberación prolongada una vez al día.
Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse; deben tragarse enteras con abundante líquido.
Los “gránulos de transporte” que pueden observarse ocasionalmente en las heces ya habrán liberado el principio activo durante su paso por el sistema digestivo; su presencia en las heces, por lo tanto, carece de importancia.

Jarabe, 30 mg/5 ml

Adultos y niños de más de 12 años: 10 ml 2 veces al día.

Consideraciones generales

En los cuadros respiratorios agudos, debe realizarse una consulta con un profesional médico si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.
BISOLVON MAX® puede tomarse junto con las comidas o alejado de ellas.

Contraindicaciones

BISOLVON MAX[®] no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de ambroxol o a otros componentes de la formulación.

En los casos de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese remitirse a la sección “Advertencias y precauciones especiales”), el uso de este producto está contraindicado.

BISOLVON MAX[®] jarabe, 30 mg/5 ml

Intolerancia a la fructosa

Advertencias y precauciones especiales

Se ha informado un número muy reducido de casos de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como el clorhidrato de ambroxol. Mayormente, esto puede explicarse por la severidad de la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar pródromos inespecíficos de tipo seudogripal, como fiebre, dolores corporales, rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos pródromos seudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento para la tos y el resfrío.

Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con clorhidrato de ambroxol como medida de precaución.

En los pacientes con insuficiencia renal, BISOLVON MAX[®] puede utilizarse únicamente tras la consulta médica.

Jarabe, 30 mg/5 ml (PCID 83506) ¹

5 ml de jarabe contienen 1,2 g de sorbitol, lo que equivale a 4,9 g de sorbitol por cada dosis diaria máxima recomendada (20 ml). Los pacientes afectados por el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

No se ha informado ninguna interacción desfavorable con otros medicamentos que sea clínicamente importante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El clorhidrato de ambroxol atraviesa la barrera placentaria.

Los estudios preclínicos no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal.

Existe amplia experiencia clínica del uso de este fármaco luego de la semana 28 de gestación, la cual no ha revelado evidencia de efectos nocivos sobre el feto.

No obstante, deben observarse las precauciones usuales con respecto al uso de fármacos durante el embarazo. No es recomendable el uso de BISOLVON MAX[®] durante el primer trimestre especialmente.

Lactancia

El clorhidrato de ambroxol se excreta en la leche materna.

Si bien no son esperables efectos negativos en los lactantes, no se recomienda el uso de BISOLVON MAX[®] en las mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios preclínicos no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No existe evidencia a partir de los datos de la experiencia post-comercialización de un efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Efectos secundarios

Para las cápsulas de liberación prolongada

Trastornos del sistema inmunitario; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico, angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.

Para el jarabe

Trastornos del sistema inmunitario; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico, angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia (p. ej., alteración del gusto).

Trastornos gastrointestinales; trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, hipoestesia bucal y faríngea, boca seca y garganta seca.

Sobredosis

A la fecha, no se han informado síntomas específicos de sobredosis en los seres humanos. Según los informes de sobredosis accidental y/o errores de medicación, los síntomas observados son compatibles con los efectos secundarios conocidos de BISOLVON MAX® en las dosis recomendadas, y pueden requerir tratamiento sintomático.

Propiedades farmacológicas

En los estudios preclínicos, se comprobó que el clorhidrato de ambroxol, el principio activo de BISOLVON MAX®, aumenta las secreciones del aparato respiratorio. Potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Dichas acciones mejoran el flujo y el transporte del moco (limpieza mucociliar). Los estudios de farmacología clínica han demostrado que este producto mejora la limpieza mucociliar. La potenciación de la secreción de líquidos y de la limpieza mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos.

En los pacientes con EPOC, el tratamiento prolongado (6 meses) con Bisolvon Max® (Bisolvon Max® Cápsulas retardadas, 75 mg) condujo a una reducción significativa de las exacerbaciones, que se evidenció a partir de los 2 meses de tratamiento. Los pacientes del grupo de tratamiento con Bisolvon Max® perdieron una cantidad de días significativamente menor por enfermedad y requirieron una menor cantidad de días de tratamiento antibiótico. El tratamiento con Bisolvon Max® Cápsulas retardadas también indujo una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas (dificultad para expectorar, tos, disnea, signos en auscultación) en comparación con el placebo.

Se ha observado un efecto anestésico local del clorhidrato de ambroxol en el modelo ocular de conejo, el cual puede explicarse por las propiedades de bloqueo del canal del sodio que posee este principio activo. En estudios *in vitro* se comprobó que el clorhidrato de ambroxol bloqueaba los canales del sodio en neuronas clonadas; la unión fue reversible y dependiente de la concentración.

Se observó que la liberación de citoquinas, no sólo de las células polimorfonucleares y mononucleares de la sangre sino también de aquellas ligadas a los tejidos, fue reducida en un grado significativo por el clorhidrato de ambroxol *in vitro*.

En estudios clínicos en pacientes con dolor de garganta, redujo significativamente el enrojecimiento y el dolor laríngeos.

Estas propiedades farmacológicas concuerdan con la observación suplementaria realizada en estudios clínicos de la eficacia del tratamiento con clorhidrato de ambroxol para los síntomas del aparato respiratorio superior, la cual indica que este principio brinda un rápido alivio del dolor y de la molestia relacionada con el dolor en la zona de la tráquea, los oídos y la nariz al ser inhalado.

Tras la administración del clorhidrato de ambroxol, las concentraciones de los antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina) en las secreciones broncopulmonares y en el esputo se incrementaron.

Farmacocinética

Absorción

La absorción de todas las formas de presentación para administración por vía oral del clorhidrato de ambroxol que son de liberación inmediata es rápida y completa, con linealidad respecto de la dosis dentro del rango terapéutico. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan dentro del lapso de 1 a 2,5 horas tras la administración por vía oral de la formulación de liberación inmediata y luego de una mediana de 6,5 horas en el caso de la formulación de liberación lenta.

La biodisponibilidad absoluta tras la toma de un comprimido de 30 mg es del 79 %. La cápsula de liberación prolongada tuvo una disponibilidad relativa del 95 % (valor normalizado en función de la dosis) en comparación con una dosis diaria de 60 mg (30 mg dos veces al día) administrada como un comprimido de liberación inmediata.

Distribución

La distribución del clorhidrato de ambroxol de la sangre a los tejidos es rápida y pronunciada, y la mayor concentración del principio activo se detecta en los pulmones. El volumen de distribución tras la administración por vía oral se estimó en 552 L. Dentro del rango terapéutico, se determinó un grado de unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente el 90 %.

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente el 30 % de la dosis administrada por vía oral se elimina a través del metabolismo de primer paso.

El clorhidrato de ambroxol se metaboliza principalmente en el hígado mediante glucuronidación y en cierto grado por escisión (clivaje) con consecuente formación de ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10 % de la dosis), además de algunos metabolitos menores. Los estudios en microsomas hepáticos humanos han indicado que la CYP3A4 es responsable de la metabolización del clorhidrato de ambroxol al ácido dibromantranílico. Dentro de los 3 días subsiguientes a la administración por vía oral, aproximadamente el 6 % de la dosis se encuentra en forma libre, mientras que alrededor del 26 % de la dosis se recupera en forma conjugada en la orina.

El clorhidrato de ambroxol se elimina con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 10 horas. La depuración total se ubica en el rango de 660 ml/min, dentro de la cual la depuración renal representa aproximadamente el 8 %. Se ha estimado que la cantidad de dosis excretada en la orina después de 5 días representa aproximadamente el 83% de la dosis total (radioactividad).

Farmacocinética en las poblaciones especiales

En los pacientes con disfunción hepática, la eliminación del clorhidrato de ambroxol resulta disminuida, lo cual conduce a niveles plasmáticos entre 1,3 y 2 veces más altos.

En vista de los elevados valores del rango terapéutico del clorhidrato de ambroxol, no resulta necesario efectuar ajustes de la dosis.

Otros

Se ha determinado que la edad y el sexo no inciden sobre la farmacocinética del clorhidrato de ambroxol en un grado clínicamente relevante; por lo tanto, no existe necesidad de efectuar ajustes en los regímenes posológicos.

Se ha determinado que la ingesta de alimentos no incide sobre la biodisponibilidad del clorhidrato de ambroxol.

Toxicología

El clorhidrato de ambroxol posee un bajo índice de toxicidad aguda. En los estudios de 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 los niveles sin efectos adversos observados (*no observed adverse effect levels*, NOAELs). No se detectaron órganos objetivo para la toxicidad.

Los estudios de toxicidad de cuatro semanas de duración realizados con clorhidrato de ambroxol administrado por vía intravenosa en ratas (4, 16 y 64 mg/kg/día) y en perros (45, 90 y 120 mg/kg/día (infusiones 3 h/día) no indicaron ninguna toxicidad local ni sistémica severa, y tampoco reacciones histopatológicas. Todos los efectos adversos fueron reversibles.

El clorhidrato de ambroxol no fue embriotóxico ni teratógeno cuando se lo evaluó en dosis orales de hasta 3000 mg/kg/día en ratas y de hasta 200 mg/kg/día en conejos. La fertilidad de las ratas macho y hembra no se vio afectada dentro del rango de hasta 500 mg/kg/día. El NOAEL en el estudio del desarrollo peri- y post-natal fue de 50 mg/kg/día. En la dosis de 500 mg/kg/día, el clorhidrato de ambroxol fue levemente tóxico para las madres y las crías, según lo evidencia el retraso en el desarrollo del peso corporal y el menor tamaño de la camada.

Estudios de genotoxicidad *in vitro* (prueba de Ames y prueba de aberración cromosómica) e *in vivo* (prueba de micronúcleo de ratón) no revelaron ningún potencial mutagénico para el clorhidrato de ambroxol.

El clorhidrato de ambroxol no evidenció ningún potencial tumorigeno en estudios de carcinogenia efectuados en ratones (50, 200 y 800 mg/kg/día) y en ratas (65, 250 y 1000 mg/kg/día) cuando fueron tratados con una mezcla dietaria durante 105 y 116 semanas, respectivamente.

Presentación:

- Bisolvon Max Capsulas: Caja con foil x 10 Capsulas. Registro Sanitario N° INVIMA 2012M-0013705
- Bisolvon Max Jarabe: Caja con Frasco de vidrio ambar x120mL. Registro Sanitario N° INVIMA 2014M- 006507 R3

¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico.

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.