



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMBROXOL

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

**Código ATC:** R05CB06.

### 3.1. Farmacodinamia

El ambroxol es un derivado bencilamina, metabolito N-desmetilado activo de la bromhexina, con actividad mucolítica y expectorante. Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se postula que su administración afecta la producción y proporción de las glicoproteínas (sialomuscina y fucomuscina) secretadas por las células del tracto respiratorio. En los procesos patológicos del sistema, en los que las concentraciones de fucomucinas en el esputo se encuentran elevadas, el ambroxol estimula la síntesis de sialomucinas, a la vez que disminuye la de fucomucinas. Se plantea entonces que, al restablecerse el equilibrio alterado entre ambas glicoproteínas, se genera una disminución de la viscosidad de la secreción bronquial (fluidificación y elasticidad del moco) que facilitaría su expectoración. Se ha descrito además asociado a esta acción, una mejoría significativa de la depuración mucociliar y de la eficiencia del reflejo de la tos.

Existe evidencia experimental de un efecto anestésico local que se presume asociado a una propiedad bloqueante de los canales de sodio a nivel de las fibras nerviosas sensitivas. Sumado a ello, algunas experiencias *in vitro* revelan que el ambroxol reduce la producción de citoquinas y metabolitos del ácido araquidónico, lo que sugiere una actividad antiinflamatoria. En pacientes con afecciones dolorosas de la garganta el ambroxol tópico (tabletas para chupar) produce un alivio sintomático significativamente superior al observado con placebo.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

La absorción de ambroxol, 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

## **Distribución**

La distribución de ambroxol 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%.

## **Biotransformación**

Alrededor del 30% de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático. Ambroxol 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 humanos han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo 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.

## **Eliminación**

Ambroxol 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 se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3 - 2 veces mayores.

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

## **Relación farmacocinética/farmacodinámica**

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

La comida no afectó la biodisponibilidad de ambroxol.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

El índice de toxicidad aguda de ambroxol 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 en ratas (4, 16 y 64 mg/kg/día) y perros (45, 90 y 120



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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. 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 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.

Ambroxol 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.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

### **Pastillas 20 mg**

Tratamiento del dolor agudo de garganta.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Las dosis por vía oral e IV son las mismas.

#### **Adultos**

90 - 120 mg/día, divididos en 2 - 3 dosis.

#### **Niños y adolescentes**

Niños de 2 - 4 años: 22,5 - 45 mg/día, divididos en 2-3 dosis.

Niños de 4 - 6 años: 45 - 60 mg/día, divididos en 2-3 dosis.

Niños de 6 - 12 años: 60 - 90 mg/día, divididos en 2-3 dosis.

Niños > 12 años: 90 - 120 mg/día, divididos en 2-3 dosis



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Tratamiento del dolor agudo de garganta**

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 pastilla (20 mg) cada 4 horas.

Dosis máxima: 6 pastillas (120 mg) al día.

### **5.2. Dosis máxima**

Niños de 2 - 4 años: 45 mg/día.

Niños de 4 - 6 años: 60 mg/día.

Niños de 6 - 12 años: 90 mg/día.

Niños > 12 años y adultos: 120 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

No existe información disponible sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda usar con precaución, disminuyendo la dosis o aumentando el intervalo de administración.

#### **Insuficiencia hepática**

No existe información disponible sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda usar con precaución, disminuyendo la dosis o aumentando el intervalo de administración.

#### **Edad avanzada (≥ 65 años)**

No existe información disponible sobre la dosificación en ancianos. Se recomienda usar con precaución.

### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

**Comprimidos, tabletas y cápsulas:** Administrar por vía oral con agua, leche u otras bebidas, con o sin las comidas y acompañado de abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.

**Pastillas para disolver en la boca:** Disolver lentamente en la boca, sin masticar ni tragarla entera (chupar).

**Jarabe y solución gotas:** Administrar por vía oral, con o sin las comidas, acompañado con un vaso de agua después de cada administración y abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.

**Granulado:** Vaciar el contenido de un sobre en un vaso de agua o jugo de frutas e ingerir una vez disuelto. Tomar con o sin las comidas y acompañado de abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.

#### **Solución inyectable (ampollas 15 mg/2 mL):**

Inyección intravenosa directa (bolo): Administrar el contenido de 1 o 2 ampollas (15 o 30 mg) de ambroxol mediante inyección IV directa en un periodo no menor de 5 minutos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Infusión intravenosa lenta: Diluir el contenido de 1 o 2 ampollas (15 o 30 mg) de ambroxol en 50 - 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrar inmediatamente por infusión IV lenta en un periodo de 20 - 30 minutos.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacciones de hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas tales como 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 la boca.

Raras: Sequedad de la garganta.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Raras: Urticaria, exantema.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda.

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy raras: Disuria.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Fiebre.

Frecuencia no conocida: Fatiga.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve).

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han descrito interacciones desfavorables de importancia clínica con ambroxol. Los antitusígenos (como codeína y dextrometorfano) pueden generar estasis del moco fluidificado debido a su efecto inhibitor del reflejo de la tos (no aplicable a la presentación **Pastillas para disolver en la boca**).

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

A nivel internacional se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de ambroxol. 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 y se debe consultar a un médico.

Debido a que los niños menores de 2 años presentan limitaciones para expeler las secreciones bronquiales, el uso de ambroxol podría resultar riesgoso en este grupo etario.

Se debe instruir a los pacientes a informar de inmediato la ocurrencia de cualquier reacción o síntoma inusual durante el tratamiento.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal y en ancianos.

### 8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de fetotoxicidad asociada al ambroxol y que no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que el balance riesgo - beneficio sea favorable.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.3. Lactancia

Dado que el ambroxol se excreta en la leche materna y no se conoce la seguridad de su uso durante la lactancia, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o la lactancia sopesando los beneficios a la madre derivados del tratamiento y los riesgos que supone para el niño la suspensión temporal o definitiva de la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase temporalmente la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula.

Niños menores de 2 años.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de ambroxol podría provocar reacciones gastrointestinales como malestar o dolor abdominal, náuseas, vómito y boca seca.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### 11.1. VIA ORAL

#### **SOLUCION GOTAS 30 mg/2 mL**

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños de 2 a 4 años: 1,5 mL cada 12 horas.

Niños de 4 a 6 años: 2 mL cada 12 horas.

ADVERTENCIAS:

No se administre a niños menores de 2 años.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **JARABE 15 mg/5 mL**

### USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños de 4 a 6 años: 2 cucharaditas (10 mL) cada 12 horas.

Niños de 6 a 12 años: 2 cucharaditas (10 mL) cada 8 o 12 horas.

### ADVERTENCIAS:

No se administre a niños menores de 2 años.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **COMPRIMIDOS 30 mg**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido (30 mg) cada 8 horas.

### ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **COMPRIMIDOS 60 mg**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido (60 mg) cada 12 horas.

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **SOBRES 60 mg**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 sobre (60 mg) cada 12 horas.

MODO DE EMPLEO: Vaciar el contenido de un sobre en un vaso de agua o jugo de frutas e ingerir una vez disuelto. Tomar con o sin las comidas y acompañado de abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

## CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **CAPSULAS LP 75 mg (LIBERACION PROLONGADA)**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 cápsula de liberación prolongada (75 mg) una vez al día

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

## CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **PASTILLAS PARA DISOLVER EN LA BOCA 20 mg**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento del dolor agudo de garganta.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 pastilla (20 mg) cada 4 horas.

Dosis máxima: 6 pastillas (120 mg) al día.

MODO DE EMPLEO: Disolver la pastilla en la boca, sin masticar ni tragarla entera.

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

**CONTRAINDICACIONES:**

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 11.2. VIA PARENTERAL

### **AMPOLLAS 15 mg/2 mL**

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2022