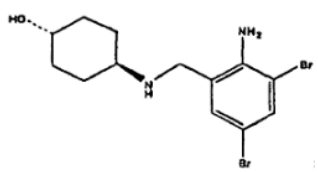
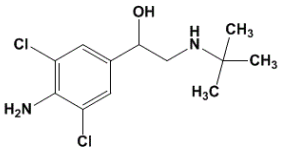
MONOGRAFÍA
MUCOSOLVAN® COMPOSITUM

DENOMINACIÓN DISTINTIVA
Mucosolvan ® Compositum

DENOMINACIÓN GENÉRICA
Clorhidrato de Ambroxol / Clorhidrato de Clenbuterol



Clorhidrato de trans-4- [(2 amino-3,5-dibromo-bencil amino]ciclohexanol



Clorhidrato de 4-amino- [(ter-butilamino)-metil]- 3,5- diclorobencil alcoh

FORMA FARMACÉUTICA
Solución

FORMULACIÓN
Cada 100 ml de solución contienen:

Clorhidrato de ambroxol	150 mg
Clorhidrato de clenbuterol	0.1 mg
Vehículo cbp	100 ml

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Mucolítico y broncodilatador. Indicado en casos agudos y crónicos de enfermedades de las vías aéreas que cursan con broncoespasmo. Para enfermedades que producen cambios en la producción y alteraciones en el transporte de secreciones, particularmente formas espásticas de bronquitis, enfermedades crónicas obstructivas pulmonares y asma bronquial.

Se deberá considerar una terapia antiinflamatoria concomitante en pacientes que cursen con un componente inflamatorio (p. ej. asma).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

	Código ATC	**Grupo**
Ambroxol	R05CB06	Mucolítico
Clenbuterol	R03CC13	Agonista selectivo beta-2 adrenérgico

Mucosolvan ® Compositum contiene los principios activos clorhidrato de clenbuterol y clorhidrato de ambroxol.

El clenbuterol es un broncodilatador efectivo. Actúa a través de una estimulación selectiva de los receptores beta 2. Además, el clenbuterol es un agonista parcial. Estas propiedades contribuyen a una baja frecuencia de efetos secundarios de los beta-agonistas.

De manera preclínica, el ambroxol ha demostrado aumentar la secreción del tracto respiratorio. Estimula la producción del surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones resultan en un mejor flujo y transporte de moco (aclaramiento mucociliar). La mejoría en el aclaramiento mucociliar se ha demostrado en estudios farmacológicos clínicos.

El clenbuterol y el ambroxol en conjunto mejoran el aclaramiento mucociliar y relajan los espasmos del músculo bronquial.

Farmacocinética
Después de la administración oral, el clenbuterol es absorbido rápida y completamente en el hombre. La vida media de absorción es de una hora; la distribución corresponde a un modelo abierto de dos compartimentos con un compartimento lateral. La eliminación plasmática es en dos fases: la vida media de la fase alfa es de 1 hora y la fase beta es de 34 horas. La eliminación es principalmente renal (87% después de 168 horas). La administración del producto en intervalos de 12 horas es suficiente para mantener el nivel plasmático. Se han identificado cinco metabolitos en humanos.

El ambroxol es completamente absorbido después de su administración oral (biodisponibilidad del 80% aproximadamente; donde 1/3 de la dosis es metabolizada en el hígado como efecto del primer paso).

Tomado por vía oral en ayunas, alcanza su máxima concentración plasmática después de aproximadamente 2.5 horas. La vida media promedio es de aproximadamente 9-10 horas. Los niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos son ligeramente mayores a 30ng/ml y pueden alcanzarse con certeza con 2 x 30 mg/día oralmente (concentración mínima en estado estable aproximadamente 50 ng/ml).

La medición de los niveles plasmáticos después de repetidas administraciones no produjo ninguna indicación de acumulación a la dosis terapéutica. El ambroxol es transformado en varios metabolitos inactivos, los cuales son principalmente eliminados como conjugados solubles en agua p. ej. glucurónidos.

Después de su administración intravenosa, el 95% de las sustancias activas son eliminadas en la orina, mientras que después de la administración oral el 85%. Menos del 10% es eliminado en la forma de ambroxol inalterado.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al ambroxol, clenbuterol o cualquiera de los componentes de la fórmula. Tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, taquiarritmias, durante el primer trimestre del embarazo y el período de lactancia.

En caso de padecer enfermedades hereditarias que pudieran ser incompatibles con un excipiente del producto (ver "Precauciones Generales") el uso del producto está contraindicado.

PRECAUCIONES GENERALES
El uso concomitante de Mucosolvan® Compositum con otros broncodilatadores simpaticomiméticos deberá utilizarse únicamente bajo estricta supervisión médica. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos pueden ser inhalados al mismo tiempo.

Mucosolvan® Compositum no es apropiado para el tratamiento sintomático de ataques agudos de asma.

En las siguientes condiciones, solo deberá usarse Mucosolvan® Compositum después de una valoración riesgo-beneficio cuidadosa: Diabetes Mellitus no controlada, infarto al miocardio reciente, alteraciones vasculares o cardiacas severas, feocromocitoma e hipertiroidismo.

Los efectos cardiovasculares pueden observarse con medicamentos simpaticomiméticos, incluyendo a Mucosolvan® Compositum. Existe evidencia de datos postcomercialización y en la literatura publicada de casos raros de isquemia miocárdica asociada con beta-agonistas. Los pacientes con enfermedad cardiaca severa subyacente (p. ej. enfermedad cardiaca isquémica, arritmia o falla cardiaca severa) que estén recibiendo Mucosolvan® Compositum deberán ser advertidos sobre buscar atención médica en caso de experimientar dolor precordial u otros síntomas asociados al empeoramiento de enfermedad cardiaca. Se debe valorar la presencia de síntomas tales como disnea y dolor precordial dado que podrían ser de origen respiratorio o cardiaco. En caso de presentar disnea aguda (dificultad para respirar) que empeora rápidamente, se deberá buscar atención médica inmediatamente.

En caso de uso prolongado, el paciente deberá ser re-valorado para agregar o incrementar una terapia antiinflamatoria (p. ej. corticoesteroides inhalados) para controlar la inflamación de la vía aérea y prevenir un daño a largo plazo.

Si la obstrucción bronquial se deteriora no es apropiado y puede ser nocivo simplemente incrementar el uso de medicamentos que contengan agonistas beta tal como Mucosolvan® Compositum por arriba de las dosis recomendadas durante periodos largos de tiempo. El uso de dosis elevadas de beta agonistas de manera regular para controlar los síntomas de la obstruccción bronquial puede sugerir un mal control de la enfermedad. En esta situación, el esquema terapéutico del paciente, y en particular el ajuste de la terapia antiinflamatoria, deberán ser revisados para prevenir un deterioro potencialmente letal del control de la enfermedad.

Puede presentarse una hipocalcemia potencialmente seria durante la terapia con agonistas beta 2. Se sugiere tener precaución especial en casos de asma severa ya que este efecto puede potencializarse con tratamientos concomitantes con derivados de xantina (teofilina), corticoesteroides y diuréticos. La hipoxia puede agravar los efectos de la hipocalemia sobre el ritmo cardiaco. En estos casos se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio.

Se han reportado algunos casos de lesiones severas en piel, tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de sustancias mucolíticas como al ambroxol. La mayoría de estos se pueden explicar por la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y medicamentos concomitantes. Sin embargo, si se presentan nuevas lesiones en piel o mucosas, se debe buscar atención médica inmediatamente y suspender el tratamiento con Mucosolvan® Compositum como precaución.

Este producto contiene **4.9 g de sorbitol por cada 20 mL, lo que equivale a** 14.7 g de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Pacientes con una condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. **También puede tener un leve efecto laxante.**

El uso de clenbuterol lleva a resultados positivos en pruebas no clínicas de abuso de sustancias, por ejemplo en el contexto de mejoría del desempeño atlético.

EFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y OPERAR MAQUINARIA:
No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la habilidad para manejar y operar maquinaria.
Sin embargo, los pacientes deben ser informados de que pueden experimentar efectos adversos tales como mareos durante el tratamiento con Mucosolvan® Compositum. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un vehículo o se utiliza maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA
Embarazo
En dosis excesivas de clenbuterol, muy por encima de la dosis diaria máxima recomendada en humanos, se han observado efectos teratogénicos en estudios preclínicos. El ambroxol cruza la barrera placentaria. No se observaron efectos nocivos del ambroxol respecto al embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo postnatal. (Ver "Precauciones y relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la fertilidad").

Se deberán considerar las precauciones generales en relación al uso de medicamentos durante el embarazo. Especialmente durante el primer trimestre del embarazo, el uso de Mucosolvan® Compositum está contraindicado. El efecto inhibidor del clenbuterol sobre la contracción uterina deberá considerarse particularmente previo al trabajo de parto.

Lactancia
Estudios en animales han mostrado que el clenbuterol y el ambroxol son excretados en la leche materna. Mucosolvan® Compositum está contraindicado para su uso durante la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS
Las reacciones adversas reportadas con clenbuterol y ambroxol se muestran a continuación de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas que no se han observado con la dosis fija de la combinación de clenbuterol y ambroxol pero que son de esperarse durante el tratamiento con Mucosolvan® Compositum con base en la experiencia con clenbuterol o ambroxol solos, han sido incluidas y se detallan en una sección separada más adelante:

Trastornos psiquiátricos:
Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso central:
Cefalea, tremor.

Trastornos cardiacos:
Taquicardia, palpitaciones.

Trastornos Gastrointestinales:
Vómito, nausea, diarrea, dispepsia y resequedad de boca.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Rash.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos:
Espasmos musculares y mialgia.

Clenbuterol:
A continuación se muestran los efectos adversos adicionales reportados con clenbuterol como monoterapia. Algunos de estos efectos adversos son betamiméticos e incluyen hipocalemia severa:

Trastornos del Sistema Inmune:
Hipersensibilidad.

Trastornos del Metabolismo y nutrición:
Hipocalemia.

Trastornos psiquiátricos:
Inquietud.

Trastornos del sistema nervioso:
Mareos.

Trastornos cardiacos:
Arritmia e isquemia miocárdica.

Ambroxol:
A continuación se muestran los efectos adversos adicionales reportados con ambroxol como monoterapia.

Trastornos del sistema inmune, piel, y tejido subcutáneo:
Reacciones anafilácticas, incluyendo choque anafiláctico, angioedema, urticaria, prurito y otras hipersensibilidades.

Trastornos del sistema nervioso:
Disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Hipoestesia faríngea.

Trastornos gastrointestinales:
Dolor abdominal superior, hipoestesia oral.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO
Los beta adrenérgicos, anticolinérgicos, derivados de la xantina (teofilina) y los corticoesteroides pueden incrementar el efecto del clenbuterol. La administración concomitante de otros betamiméticos, anticolinérgicos de absorción sistémica y derivados de la xantina (teofilina) pueden incrementar los efectos secundarios del clenbuterol.

Los bloqueadores de receptores beta contrarrestan la acción del clenbuterol en Mucosolvan® Compositum.

Los agonistas beta adrenérgicos deben administrarse con precaución a pacientes tratados con inhibidores de la mono-amino oxidasa o antidepresivos tricíclicos, debido a que la acción de los agonistas beta adrenérgicos puede incrementarse.

La inhalación de anestésicos de hidrocarbono halogenado como halotano, tricloroetileno y enflurano pueden sensibilizar al miocardio a los efectos arritmogénicos de los agonistas beta.

ALTERACIONES EN RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO
No se han reportado.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD
Todos los estudios de toxicidad de la combinación se realizaron con una relación clínica de 1500:1 para ambroxol:clenbuterol. Debido a la relación utilizada, las dosis de clenbuterol en los estudios fueron mucho más bajas que las utilizadas en los estudios de clenbuterol solo. Por lo tanto, los efectos observados en los estudios de la combinación respectiva fueron predominantemente debidos al ambroxol.

Los valores DL50 (dosis letal 50%) de la combinación fueron 7,746 y 1,000 – 1,250 mg/kg en ratas y perros respectivamente.

En los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas para la combinación (13 semanas), los niveles de efectos adversos no observados (NOAELs, por sus siglas en inglés) fueron de 450 y 50 mg/kg/día para la rata y el perro respectivamente. Para el clenbuterol, las dosis orales repetidas en ratas (26 semanas) y perros (52 semanas) mostraron una necrosis miocárdica dosis dependiente y/o cicatrices que ocurrieron en la rata desde dosis de 1 mg/kg/día en adelante y en perros en dosis desde 0.1 mg/kg/día en adelante.

Las lesiones miocárdicas son consideradas como efectos de los simpaticomiméticos beta, principalmente debido a la taquicardia refleja que lleva a una menor perfusión de oxígeno. Para el ambroxol, dosis orales de 50 mg/kg/día (rata, 52 y 78 semanas) y 50 mg/kg/día (perro, 52 semanas) fueron los NOAELs en los estudios respectivos. No se detectaron órganos blanco de toxicidad.

Para la combinación, no se realizaron estudios de toxicidad en la reproducción. Para clenbuterol, estudios de reproducción en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad o embriotoxicidad en dosis por arriba de 1 y 0.3 mg/kg/día respectivamente. Dosis de 0.015 mg/kg/día no afectaron la fertilidad o desempeño reproductivo así como el desarrollo peri y postnatal en ratas. Dosis elevadas ≥ 10 mg/kg/día, que exceden la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHDD, por sus siglas en inglés) de 0.06 mg por más de 1,000 veces (basada en dosis ponderales de mg/m^2 en animales y humanos), probaron ser materno-, feto- y embriotóxicas, así como teratogénicas en ciertas razas de ambas especies.

En relación a los efectos teratogénicos en ratas y conejos, los múltiplos de las dosis de los NOAELs versus la dosis diaria máxima recomendada en humanos son de 135 y 270, respectivamente (basados en dosis ponderadas en mg/m^2 en animales y humanos).

El efecto teratogénico es considerado como un efecto de los simpaticomiméticos beta (p. ej. síndrome Vertebral-Costal). El ambroxol no fue embriotóxico ni teratogénico cuando se evaluó en dosis orales arriba de 3000 mg/kg/día en ratas y arriba de 200 mg/kg/día en conejos. La fertilidad de las ratas macho y hembra no fue afectada con dosis arriba de 500 mg/kg/día. Los NOAEL en el estudio de desarrollo peri y postnatal fue de 50 mg/kg/día. La dosis de 500 mg/kg/día fue ligeramente tóxica para conejos y cachorros, demostrado por un retraso en el desarrollo de peso corporal y tamaño de las crías.

La combinación demostró ser negativa en las pruebas micronucleares en ratones. El clenbuterol y el ambroxol fueron negativos en diferentes ensayos de genotoxicidad.

Para la combinación, no se realizaron estudios de carcinogenicidad. Para el clenbuterol, los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones no mostraron un potencial tumorigénico o carcinogénico en dosis superiores de 25 mg/kg/día, excepto para leiomiomas mesováricos en ratas Sprague Dawley. Este tipo de tumor está bien documentado en algunas razas específicas de ratas después de la exposición a simpaticomiméticos beta y no se consdiera un riesgo potencial para los humanos. El ambroxol no mostró ningún potencial tumorigénico o carcinogénico en los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas en dosis arriba de 800 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente.

Fertilidad
No hay información clínica disponible sobre el efecto de la combinación de clenbuterol y ambroxol sobre la fertilidad, ni para el efecto del clenbuterol o del ambroxol por separado.
Los estudios preclínicos ya sea con clenbuterol o con ambroxol por separado no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Mucosolvan® Compositum Oral:
Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml (2 cucharaditas) 3 veces al día.

Niños de hasta 12 años de edad:
Niños de 6 a 12 años (22-35 kg de peso corporal): 5 ml (1 cucharadita) 2 a 3 veces al día.
Niños de 2 a 6 años (12-22 kg de peso corporal): 2.5 ml (1/2 cucharadita) 3 veces al día.
Niños de 8 a 24 meses (8-12 kg de peso corporal): 2.5 ml (1/2 cucharadita) 2 veces al día.
Lactantes hasta de 8 meses (4-8 kg de peso corporal): 2.5 ml (1/2 cucharadita) 2 veces al día.

Mucosolvan® Compositum debe tomarse durante las comidas con líquido abundante. Las gotras se deben diluir con el té, jugo de fruta, leche o agua.

La administración regular de Mucosolvan® Compositum es esencial para una mejoría duradera.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Síntomas de sobredosis con clenbuterol:

Los síntomas esperados con sobredosis son los relacionados con una beta estimulación excesiva, tales como cualquiera de los síntomas enumerados en el rubro de "Reacciones secundarias y adversas", hiperglucemia, hipertensión, hipotensión, presión de pulso amplia, dolor de tipo anginoso y arritmia. Casos fatales o que ponen en riesgo la vida se han observado sobre todo cuando la sobredosis de clenbuterol se asocia con el consumo de drogas ilícitas. **La acidosis metabólica también se ha observado con la sobredosis de clenbuterol.**

Síntomas de sobredosis con ambroxol:

No se han reportado síntomas específicos de sobredosis en el hombre hasta el momento. Basados en reportes de sobredosis accidental y/o error en la medicación, los síntomas observados son consistentes con los efectos secundarios conocidos de ambroxol a dosis recomendadas y pueden requerir de tratamiento sintomático.

Terapia

El tratamiento consiste en la suspensión de Mucosolvan® Compositum además del tratamiento sintomático apropiado. Los bloqueadores de receptores beta de preferencia los β1-selectivos, son adecuados como antídoto específico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta un posible aumento de la obstrucción bronquial; adicionalmente, la dosis de los β-bloqueadores debe ser ajustada cuidadosamente en pacientes que sufren de asma bronquial.

El tratamiento de la sobredosis con antídotos debe ser acumulativo en intervalos cortos, dependiendo de los síntomas. Cabe señalar que la acción de Mucosolvan® Compositum puede superar la duración del efecto del antídoto, por lo tanto, puede ser necesario repetir la administración del β-bloqueador.

PRESENTACIONES

Caja con frasco con 120 mL y vaso dosificador.
Muestra Médica: Caja con frasco con 30 mL y vaso dosificador.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30ºC.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
Dosis: la que el médico señale.
Vía de administración: Oral.
Su venta requiere receta médica.
Contiene 24.5 por ciernto de otros azúcares.
No se deje alcance de los niños.
El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Colombia por:
Pharmetique S.A.
Carrera 65B No. 13-13
Bogotá D.C., Colombia

Para:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.
Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan,
Del. Xochimilco, C.P. 16090, México, D.F.

Distribuido por:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.
Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan,
Del. Xochimilco, C.P. 16090, México, D.F.

®Marca Registrada

Fecha de la última revisión: 01 de Julio de 2013.