

Información fundamental del producto, de uso interno (CCDS)

Núm. 0104-04

1 de Julio de 2013

MUCOSOLVAN®* COMPOSITUM

Composición

5 ml de jarabe contienen:

1 - (4-amino-3,5-diclorofenil) – 2 – (tert-butilamino) etanol; clorhidrato 0.005 mg
(= clorhidrato de clenbuterol)

y

4 – [(2-amino-3,5-dibromofenil) metilamino] ciclohexan-1-ol; clorhidrato 7.5 mg
(= clorhidrato de ambroxol)

Excipientes:**

Jarabe:	0,005 / 7,5 mg	por	cada	5 ml:
	hidroxietilcelulosa, ácido tartárico, benzoato sódico, sorbitol líquido no cristalizante, glicerol (85%), propilenglicol, sabor a granadina, agua purificada			

* Las marcas registradas pueden variar entre los diferentes países. Para asesoramiento acerca de qué marca registrada utilizar en cada país se debe contactar al Depto. Corp. de Marcas y Competencia Desleal (*Corp. Dept. Trademarks & Unfair Competition*).

** Deberán ser especificados/calculados por cada Unidad Operativa conforme a la formulación real.

Indicaciones/Uso

Enfermedades de las vías aéreas agudas y crónicas que cursan con constricciones espásticas, cambios en la producción y alteraciones en el transporte de secreciones, particularmente formas espásticas de bronquitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma bronquial [1-5].

Se deberá considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante en pacientes que cursen con un componente inflamatorio (p. ej., asma) [6-8].

Posología y administración [1;3-5]

Salvo otra indicación del médico:

Jarabe 0,005 mg/7,5 mg

Adultos y niños mayores de 12 años, dependiendo de la gravedad de la enfermedad: 15-20 ml (= 3-4 cucharaditas) 2-3 veces por día.

Dosis recomendadas para niños de hasta 12 años:

Niños de 6 a 12 años (22-35 kg de peso corporal):	15 ml (= 3 cucharaditas) 2 veces por día
Niños de 4 a 6 años (16-22 kg de peso corporal):	10 ml (= 2 cucharaditas) 2 veces por día
Niños de 2 a 4 años (12-16 kg de peso corporal):	7,5 ml (= 1½ cucharadita) 2 veces por día
Niños de 8 a 24 meses (8-12 kg de peso corporal):	5 ml (= 1 cucharadita) 2 veces por día
Lactantes de hasta 8 meses (4-8 kg de peso corporal):	2,5 ml (= ½ cucharadita) 2 veces por día

Generalidades:

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM debe ingerirse durante las comidas con abundante líquido.

La administración regular de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM es esencial para lograr una mejoría duradera.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ambroxol, al clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Tirotoxicosis [9].
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Taquiarritmias.

Para comprimidos y jarabes:

El uso del producto está contraindicado en caso de enfermedades hereditarias infrecuentes que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Advertencias y precauciones especiales

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos solo deben utilizarse en forma concomitante con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM bajo estricta supervisión médica [10-14]. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos pueden ser inhalados de forma simultánea [15-19].

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda [18].

En las siguientes enfermedades, MUCOSOLVAN® COMPOSITUM solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios:

Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardiovasculares graves [9], feocromocitoma, hipertiroidismo.

Se han observado efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluido MUCOSOLVAN® COMPOSITUM. Algunos informes de farmacovigilancia y datos de la literatura notifican casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Se debe advertir a los pacientes con cardiopatías graves (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo MUCOSOLVAN® COMPOSITUM que deben acudir al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de agravamiento de la patología cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor en el pecho, que pueden ser de origen ya sea cardíaco o respiratorio [20].

En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda de rápido empeoramiento, se debe consultar de inmediato al médico.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para determinar la adición o el incremento del tratamiento con antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides inhalados) para controlar la inflamación de las vías respiratorias y evitar el daño a largo plazo [18;19;21].

En caso de deterioro de la obstrucción bronquial, es inapropiado y posiblemente peligroso simplemente aumentar el uso de medicamentos que contienen beta-agonistas como MUCOSOLVAN® COMPOSITUM más allá de la dosis recomendada durante periodos de tiempo prolongados [18;19;22]. La utilización de cantidades cada vez mayores de beta-agonistas de forma periódica para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede

indicar la disminución del control de la enfermedad. En esta situación, deben analizarse el plan de tratamiento del paciente y, en particular, la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.[18;19]

El tratamiento con agonistas beta-2 puede provocar hipopotasemia potencialmente grave [18;23]. Se recomienda particular precaución en los casos de asma grave ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticosteroides y diuréticos.

La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardiaco. En tales situaciones, se recomienda el control de los niveles de potasio sérico.

Hay informes poco frecuentes de lesiones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de mucolíticos como el ambroxol. La mayoría de estos casos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. No obstante, en caso de que se produzcan nuevas lesiones en la piel o en las mucosas, se debe consultar al médico de inmediato e interrumpir el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM como medida de precaución [24].

El uso del clenbuterol produce resultados positivos en las pruebas de abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el contexto de mayor rendimiento atlético [25].

Para riesgos adicionales asociados con la sobredosis de clenbuterol, véase la sección “Sobredosis”.

Jarabe 0,005 mg/7,5 mg por cada 5 ml

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. Los pacientes con la enfermedad hereditaria poco frecuente de intolerancia a la fructosa no deben ingerir este medicamento. También puede tener un leve efecto laxante.

Interacciones

Los beta-adrenérgicos, los anticolinérgicos, los derivados de la xantina (teofilina) y los corticosteroides pueden aumentar el efecto del componente clenbuterol [27]. La administración concomitante de otros beta-miméticos, anticolinérgicos absorbidos de forma sistémica y derivados de la xantina (teofilina) pueden incrementar los efectos secundarios del clenbuterol [27].

Los bloqueadores del receptor beta contrarrestan la acción del componente clenbuterol en MUCOSOLVAN®.COMPOSITUM

Los agonistas beta-adrenérgicos se deben administrar con precaución a los pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa [28] o con antidepresivos tricíclicos [29], dado que puede incrementarse la acción de los agonistas beta-adrenérgicos.

La inhalación de anestésicos hidrocarburo halogenados tales como el halotano, el tricloroetileno y el enflurano pueden sensibilizar el miocardio a los efectos arritmogénicos de los agonistas beta [30].

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En dosis excesivamente altas de clenbuterol, muy superiores a la dosis diaria máxima recomendada para los seres humanos, se han observado efectos teratogénicos en los estudios preclínicos (véase la sección “Toxicología”)

El ambroxol atraviesa la barrera placentaria. No se han observado efectos nocivos del ambroxol con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (véase la sección “Toxicología”).

Se deberán observar las precauciones habituales sobre el uso de medicamentos durante el embarazo. Especialmente durante el primer trimestre del embarazo, no se recomienda el uso de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM. Debe tenerse en cuenta el efecto inhibidor del clenbuterol en la contracción uterina particularmente antes del trabajo de parto.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que el clenbuterol y el ambroxol se excretan en la leche materna [31;32].

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM no está recomendado para uso en madres lactantes.

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 (véase la sección “Toxicología”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos no deseados tales como mareos durante el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan mareos deberán evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinarias.

Efectos secundarios [33]

Las reacciones adversas informadas para clenbuterol en combinación con ambroxol se presentan a continuación conforme a la clasificación por sistema y órgano. Las reacciones adversas no observadas con la dosis fija combinada de clenbuterol más ambroxol pero esperables durante el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM teniendo en cuenta la experiencia con clenbuterol o ambroxol por separado, se incluyen y detallan más adelante en secciones separadas:

Trastornos psiquiátricos

Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea, temblor.

Trastornos cardíacos

Taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales

Vómitos, náuseas, diarrea, dispepsia, boca seca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción.

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Espasmo muscular, mialgia.

Clenbuterol:

Los efectos secundarios adicionales notificados con clenbuterol como monoterapia se describen a continuación. Algunos de los efectos secundarios son betamiméticos e incluyen la hipopotasemia seria [18;23]:

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Inquietud.

Trastornos del sistema nervioso

Mareo.

Trastornos cardíacos:

Arritmia, isquemia miocárdica [20].

Ambroxol:

Los efectos secundarios adicionales notificados con ambroxol como monoterapia son los siguientes:

Trastornos del sistema inmunológico, Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico, el angioedema, la urticaria, el prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia [34].

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Hipoestesia faríngea [34].

Trastornos gastrointestinales

Dolor en la zona superior del abdomen, hipoestesia oral [34].

Sobredosis

Síntomas

Síntomas de sobredosis con clenbuterol:

Los síntomas esperables con la sobredosis son aquellos de excesiva estimulación beta-adrenérgica, por ejemplo, cualquiera de los síntomas listados en los efectos secundarios, hiperglucemia [25], hipertensión, hipotensión, amplitud del pulso, dolor anginoso y arritmia. Se han observado eventos potencialmente mortales y desenlaces mortales particularmente cuando las sobredosis de clenbuterol estuvieron asociadas con el uso de drogas ilícitas. También se ha observado acidosis metabólica con la sobredosis de clenbuterol.

Síntomas de sobredosis con ambroxol:

Hasta la fecha, no se han notificado síntomas específicos de sobredosis en los seres humanos. Sobre la base de informes de sobredosis accidental o error de medicación, los síntomas observados son compatibles con los efectos secundarios conocidos del ambroxol a las dosis recomendadas y pueden requerir tratamiento sintomático.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la interrupción de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM junto con el tratamiento sintomático apropiado.

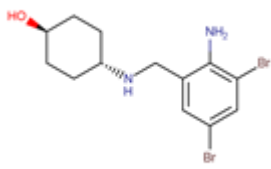
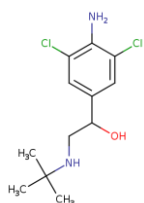
Los bloqueadores de los receptores beta, preferentemente los bloqueadores selectivos beta 1 son apropiados como antídotos específicos. Sin embargo, se deberá tomar en cuenta un posible incremento en la obstrucción bronquial y deberá ajustarse la dosis del bloqueador beta cuidadosamente en pacientes que sufran de asma bronquial.

El tratamiento de la sobredosis con antídotos deberá ser acumulativo en intervalos cortos, dependiendo de los síntomas. Debe tenerse en cuenta que la acción de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM puede exceder la duración del antídoto; por lo tanto, puede ser necesario repetir la administración del bloqueador beta.

Propiedades farmacológicas

CODIGO ATC: R05CB

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM contiene los principios activos clenbuterol y ambroxol. Cyclohexanol, 4-((2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino)- (E)-

	
4 - [(2-amino-3,5-dibromofenil) metilamino] ciclohexan-1-ol; clorhidrato	1 - (4-amino-3,5-diclorofenil) - 2 - (tert-butilamino) etanol; clorhidrato

El clenbuterol es un broncodilatador eficaz. Actúa a través de la estimulación selectiva de los receptores beta 2 [35-39]. Asimismo, el clenbuterol es un agonista parcial [40]. Estas propiedades contribuyen a una baja frecuencia de efectos secundarios de los agonistas beta [41-50].

En los estudios preclínicos, se ha demostrado que el ambroxol incrementa la secreción del tracto respiratorio [51-53], incrementa la producción de surfactante pulmonar [54-60] y estimula la actividad ciliar [61]. Estas acciones proporcionan una mejoría en el flujo y el transporte de moco (depuración mucociliar) [62;63]. La mejoría de la depuración mucociliar ha sido demostrada en estudios farmacológicos clínicos [64-69].

El clenbuterol y el ambroxol combinados mejoran la depuración mucociliar y relajan los espasmos de los músculos bronquiales.

Farmacocinética

Tras la administración oral, el clenbuterol es resorbido rápida y completamente en los seres humanos [70;71]. La distribución corresponde a un modelo abierto de dos compartimentos con un compartimento lateral. La eliminación del plasma se da en dos fases, la vida media de

la fase alfa es de 1 hora y la correspondiente a la fase beta, de 34 horas [72]. La eliminación es principalmente renal (87% después de 168 horas) [73]. Los intervalos de dosificación de 12 horas son suficientes para mantener un nivel plasmático [72]. Se han hallado cinco metabolitos en los seres humanos [74].

El ambroxol se absorbe por completo después de la administración oral (biodisponibilidad aproximada del 80%, dado que $\frac{1}{3}$ de la dosis es metabolizada en el hígado en el efecto de primer paso) [68]. Una vez ingerido por el paciente en ayunas, el ambroxol alcanza la concentración plasmática máxima después de aproximadamente 2½ horas [67;68;75]. La vida media promedio es de aproximadamente 9 a 10 horas [76]. Las concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces son ligeramente más altas que 30 ng/ml y pueden alcanzarse con certeza con 2 x 30 mg/día por vía oral (concentración en estado de equilibrio mínimo de aproximadamente 50 ng/ml). La medición de la concentración plasmática tras la administración repetida no produce ninguna indicación de acumulación a dosis terapéutica [76-78]. **Ambroxol se fija en un 90% a las proteínas del plasma.** El ambroxol se **transforma** en varios metabolitos inactivos, que se eliminan principalmente como conjugados solubles en agua, por ejemplo, glucurónidos [76].

Luego de la administración intravenosa, el 95% del principio activo se elimina en la orina; y el 85% después de la administración oral [64;68;75]. Menos del 10% del ambroxol se elimina en la forma inalterada [68].

Toxicología

Todos los estudios de toxicidad de la combinación se llevaron a cabo con la relación clínica de 1500:1 para ambroxol:clenbuterol. Debido a la relación utilizada, las dosis de clenbuterol fueron muy inferiores a las de los estudios para clenbuterol solo. Por lo tanto, los efectos observados en los estudios de la combinación respectiva se debieron predominantemente al ambroxol.

Los valores de la DL₅₀ por vía oral para la combinación fueron 7746 y 1000-1250 mg/kg en ratas y perros, respectivamente [79;80].

En los estudios de toxicidad de dosis repetida por vía oral para la combinación (13 semanas), **los niveles de efectos adversos no observados** (NOAEL) fueron 450 y 50 mg/kg/día para ratas y perros, respectivamente [81;82]. Para el clenbuterol, los estudios de dosis repetida por vía oral en ratas (26 semanas) y en perros (52 semanas) mostraron necrosis miocárdicas dependientes de la dosis o cicatrices las cuales ocurrieron en las ratas a partir de 1 mg/kg/día en adelante [83] y en perros a partir de 0,1 mg/kg/día en adelante [84].

Las lesiones miocárdicas se consideran como efecto de clase de los simpaticomiméticos beta, principalmente debido a la taquicardia refleja que conlleva a una reducción de la perfusión de oxígeno [85-90]. Para el ambroxol, las dosis orales de 50 mg/kg/día (ratas, 52 y 78 semanas) y de 50 mg/kg/día (perros, 52 semanas) fueron las NOAEL en los respectivos estudios. No se detectaron órganos blanco toxicológicos [91-96].

Para la combinación, no se realizaron estudios sobre toxicidad en la reproducción. Para el clenbuterol, los estudios sobre toxicidad oral en la reproducción en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad ni embriotoxicidad hasta dosis de 1 y 0,3 mg/kg/día, respectivamente [97-103]. Las dosis de 0,015 mg/kg/día no afectaron la fertilidad ni el desempeño reproductivo ni tampoco el desarrollo peri y posnatal de las ratas [104;105]. Las dosis excesivamente altas de ≥ 10 mg/kg/día, que superan la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 0,06 mg por más de 1000 veces (sobre la base de las dosis en mg/m² en animales y en seres humanos), demostraron ser materno-, feto- y embriotóxicas como también teratogénicas en ciertas razas de ambas especies.

En relación con los efectos teratogénicos observados en ratas y en conejos, las dosis múltiples de NOAEL en comparación con la dosis diaria máxima recomendada en humanos son 135 y 270, respectivamente (sobre la base de las dosis en mg/m² en animales y en seres humanos).

El efecto teratogénico es considerado como un efecto de clase de los simpaticomiméticos beta (por ej., el síndrome Vertebral-Costal) [106]. El ambroxol no fue ni embriotóxico ni teratogénico cuando se evaluó a dosis orales de hasta 3000 mg/kg/día en ratas y de hasta 200 mg/kg/día en conejos. La fertilidad de las ratas machos y hembras no se vio afectada hasta la dosis de 500 mg/kg/día. La NOAEL en el estudio de desarrollo peri- y posnatal fue de 50 mg/kg/día. La dosis de 500 mg/kg/día fue levemente tóxica para las madres y los cachorros, como se demostró por el desarrollo del peso corporal retardado y una reducción del tamaño de la camada [107-109].

La combinación demostró ser negativa en la prueba de micronúcleos en ratones [110]. El clenbuterol y el ambroxol fueron negativos en diferentes ensayos de genotoxicidad. [111-116].

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para la combinación. Para el clenbuterol, los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y en ratones no demostraron un potencial oncogénico o carcinogénico con dosis de hasta 25 mg/kg/día, excepto para el leiomioma mesovárico en ratas Sprague Dawley [117;118]. Este tipo de tumor está bien documentado en algunas razas de ratas específicas tras la exposición a simpaticomiméticos beta y no se consideró que represente un riesgo para los seres humanos [119-121]. El ambroxol no mostró ningún potencial oncogénico o carcinogénico en estudios de carcinogenicidad en ratones y en ratas con dosis orales de hasta 800 y 1000 mg/kg/día, respectivamente [116].

Almacenar en lugar seguro fuera del alcance de los niños.

CCDS 0104-04, 1 de Julio de 2013

Última revisión: Agosto de 2018

Referencias

1. Koehler M, Straka A, Schumacher H, Stechert R. Efficacy and tolerability of a clenbuterol/ambroxol combination 2 x 1 tablets/day in a randomised, double-blind, parallel-group comparison with clenbuterol 2 x 1 tablets/day during a maximum of 16 days administration in out-patients with reversible... January 2004. (U05-1045)
2. Schuster, Boehlau V, Schildwaechter G, Vankov. Double-blind comparison of tablets of a new combination product (15 mg of ambroxol and 0.01 mg of clenbuterol) and the marketed product Bricanyl cop. (film-coated tablets with 2.5 mg of terbutaline and 100 mg of guaifenesin) in patients with chronic ob... Mai 1983. (U83-0232)

3. Schuster D, Palmie P, Patay R, Goebel P, Diettrich HJ, Landzettel HJ. Efficacy and tolerability of the syrup form of a new combination preparation (Clenbuterol, 0.005 mg, and ambroxol, 7.5 mg/ml) in children with obstructive diseases of the respiratory tract. July 1983. (U84-0428)
4. Schuster D, Schoepp W, Spatz E, Wittenberg S, Krauss G, Kinzel P. Clinical study of a drop solution for the oral administration of the combination preparation clenbuterol + ambroxol in patients with obstructive lung diseases. December 1984. (U85-0070)
5. Schuster D. Expert assessment on the clinical use of a drug consisting of clenbuterol (Spiropent) and ambroxol (Mucosolvan). July 1983. (U87-0639)
6. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23(6):932-46. (P04-07409)
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf (access date: 20 February 2013) ; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. (P13-02399)
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2012). http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf (access date: 18 March 2013) 2012. (P13-03591)
9. Fenoterol (hydrobromide). In: Dollery C, editor. Therapeutic drugs. Edinburgh: Livingstone 1991;F23-F25. (P93-1727)
10. Greenberg MJ, Pines A. Pressurised aerosols in asthma. Br Med J 1967;1:563. (P67-0103)
11. Atkinson JM, Rand MJ. Pressurized aerosols in asthma. Br Med J 1967;3:239. (P67-0945)
12. Pickvance W. Pressurized aerosols in asthma. Br Med J 1967;1:756. (P67-1184)
13. Lin WH, Turcotte JG, Parkinson D, Thrall RS. Restoration of lung compliance with calf lung surfactant extract and a surfactant analog in an in situ model of surfactant deficiency in rats. Respiration 1996;63(3):144-9. (P96-2151)
14. Doll R, Speizer F, Heaf P, Strang L. Increased deaths from asthma. Br Med J 1967;1:756. (R96-2150)
15. Mann KV, Leon AL, Tietze KJ. Use of ipratropium bromide in obstructive lung disease. Clin Pharm 1988;7(9):670-80. (P89-0475)
16. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effect of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. 55th Ann Sci Assy of the American College of Chest Physicians, Boston, 29 Oct - 2 Nov 1989. Chest 1990;98(4):835-9. (P90-4185)
17. Chapman KR. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Can Med Assoc J 1992;147(4):420-8. (P92-5791)
18. Guidelines on the management of asthma. Thorax 1993;48(2):S1-S24. (P93-0881)
19. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute June 1992; No. 92-3091. (R94-1169)
20. Eberle S. Clinical Expert Statement: Update of the following sections of the Company Core Data Sheets (CCDS) of Spasmo-Mucosolvan: Special warnings and precautions, Side effects. December 2008. (U08-0286-01)
21. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. N Engl J Med 1992;327(20):1413-9. (P92-7513)
22. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992;326(8):501-6. (P92-1622)

23. Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of beta2-agonists. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:155-64. (P97-7982)
24. Gruen von dD, Vix JM, Nittel M. Periodic Safety Update Report: Mucoangin lozenges 20 mg Update Period: 08-AUG-2007 to 01-SEP-2008. (U08-0196-01)
25. Anker F, M. Clinical Expert Statement: BPI Spiropent. February 2008. (U08-0020-01)
26. Mattiucci-Gühlke M. Module 2.5 Overview on the clinical documentation Update of the Company Core Data Sheet. (U13-1880-01)
27. Shenfield GM. Combination bronchodilator therapy. *Drugs* 1982;24:414-39. (P82-0826)
28. Lippman SB, Nash K. Monoamine oxidase inhibitor update. Potential adverse food and drug interactions. *Drug Saf* 1990;5(3):195-204. (R96-2770)
29. Hansten PD, editor. Miscellaneous interactions. In: *Drug Interactions*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1985;378-437. (R96-2775)
30. Marshall BE, Longnecker DE. General anesthetics. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990;285-311. (R96-2774)
31. Unknown. Metabolic fate of NA-872 excretion into milk of 14C-NA-872 in rats. 2000. (U00-1708)
32. Schmid J, Zimmer A. Pilot pharmacokinetic investigations after intramuscular administration (single and multipl doses) of NAB 365 CL in the cow. (U77-0188)
33. Mattiucci M, Pilz de YU, Mauz A. Clinical Expert Statement: Spasmo-Mucooslvn. (U09-1182-01)
34. Zabolotniy D, Ottillinger B, Peil H, Uvarova E, Vix JM. Efficacy and tolerability of Ambroxol Lozenges 20 mg in relieving pain of sore throat in patients with acute viral pharyngitis – A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study. December 2007. (U07-1130)
35. Engelhardt G. Profile of pharmacological actions of NAB-365 (clenbuterol) a new bronchodilator with a selective effect on adrenergic beta-2 receptors. *Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365 (Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit einer selektiven Wirkung auf die adrenergen beta2-Rezeptoren*. *Arzneimittelforschung* 1976;26(7a):1404-20. (P76-0031)
36. Engelhardt A. Pharmacological Expose of the substance NAB 365. (U71-0090)
37. Engelhardt G. Pharmacological action profile of clenbuterol - its differences from previously known beta-mimetics used as broncholytics. (U77-0189)
38. O'Donnell SR. Selectivity of clenbuterol (NAB 365) in guinea-pig isolated tissue containing beta-adrenoceptors. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976;224:190-8. (P76-0029)
39. Andersson P, Olsson OAT, Waldeck B. Some problems encountered in the evaluation of new bronchodilating beta-adrenoceptor agonists. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982;51:358-64. (P83-0008)
40. Bohmer K, O'Donnell SR. Beta-adrenoceptor mediated effects of clenbuterol (NAB-365) on trachea, heart and skeletal muscle in anaesthetized guinea-pigs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1977;4:383-90. (P77-0073)
41. Loos M. Double-blind study of NAB 365 and two other sympathomimetics for the verification of lung function and cardiovascular parameters as well as the sleeping behaviour. *Doppelblindstudie mit NAB 365 und zwei weiteren Sympathikomimetika zur Ueberpruefung von Lungenfunktions- und Kreislaufparametern sowie des Schlafverhaltens*. *Wien Med Wochenschr* 1975;125:7-11. (P75-0016)
42. Mazzola C, Vibelli C. Evaluation of cardiovascular effects and skeletal muscle tremor after acute oral administration of clenbuterol, a new bronchodilator drug, to normal human subjects. *Curr Ther Res* 1978;23(3):321-9. (P78-0068)

43. Pasotti C, Vibelli C. The cardiovascular effects of intravenous clenbuterol (NAB-365) and terbutaline, 2 selective beta-2 adrenoceptor agonists. *Curr Ther Res* 1979;25:473-80. (P79-0053)
44. Pasotti C, Gandolfi P, Vibelli C. Cardiovascular responses in normal man to beta adrenergic stimulation with clenbuterol (NAB-365). *Curr Ther Res* 1980;28:235-42. (P80-0104)
45. Pradalier A, Dry J, Canny M, Lionnet MY. Treatment with clenbuterol, spirometric and electrocardiographic control by Holter's method. 10th Cong of Interasma 1981 Traitement par clenbuterol, surveillance spirometrique et electrocardiographique par Holter. *Respiration* 1981;42:76. (P81-0048)
46. Whitsett TL, Manion CV, Wilson MF. Cardiac, pulmonary and neuromuscular effects of clenbuterol and terbutaline compared with placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:195-200. (P81-0055)
47. Schaffler K, Schuster D. Novel quantitative assessment of the tremorogenic effect of the beta2-mimetics clenbuterol and salbutamol. Neuartige quantitative Erfassung des tremorogenen Einflusses der Beta2-Mimetika Clenbuterol und Salbutamol nach oraler Verabreichung. *Arzneimittelforschung* 1985;35(8):1299-302. (P85-17486)
48. Carnimeo N, Resta D, Foschino MP, Picca V, Paperella G, Renzio Gd, et al. Comparison of the Acute Cardiopulmonary Effects of Oral Versus Inhaled Clenbuterol. *Bronchitis and Emphysema Milano, Stresa, Sep 23 - 28 1985 Eur J Respir Dis* 1986;69:A32. (P85-18276)
49. Bertoli L, Graziina A, Lo CS, Motelli R, Schiassi M. Effects of clenbuterol on pulmonary circulation and on oxygen delivery in chronic airflow obstruction. 4th Cong of the European Society of Pneumology - Bronchitis and Emphysema, Milan & Stresa 23-29 Sep 1985 *Eur J Respir Dis* 1986;69. (P86-0673)
50. Pieterse H. Clenbuterol - NAB 365 part I survey of pharmacokinetics and pharmacology part II comparison of the cardiac effects of modern beta 2 mimetics used as tocolytic drugs. (U79-0215)
51. Iravani J, Melville GN. A simple method for the determination of the thread forming property of tracheobronchial secretions. *Respiration* 1976;33:289-93. (P76-0041)
52. Pueschmann S, Engelhorn R. Pharmacological study on the bromhexine-metabolite ambroxol. *Pharmakologische Untersuchungen des Bromhexin-Metaboliten Ambroxol. Arzneimittelforschung* 1978;28:889-98. (P78-0732)
53. Kyle H, Widdicombe JG. Secretion of Mucus Induced by Ambroxol in the Ferret Trachea. *Eur J Respir Dis* 1987;71:274. (P88-34814)
54. Wichert Pv, Bavendamm U, Teichmann Mv, Mueller G, Thalheim E, Wilke A, et al. Increased incorporation of fatty acids into phospholipids of lungs and livers of rabbits under the influence of bromhexine and ambroxol. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977;297:269-73. (P77-0546)
55. Prevost MC, Soula G, Douste-Blazy L. Biochemical modifications of pulmonary surfactant after bromhexine derivative injection. *Respiration* 1979;37:215-9. (P79-0640)
56. Cerutti P, Kapanci Y. Effects of metabolite VIII of bromhexine (NA-872) on type-II epithelium of the lung. An experimental and morphological study with reference to surfactant secretion. *Respiration* 1979;37:241-51. (P79-0641)
57. Kapanci Y, Elemer G. Ambroxol and surfactant secretion. Experimental studies on the incorporation of 3H-palmitate into pulmonary surfactant. *Proceedings International Symposium Surfactant System of the Lung; Rome, 1983 Mar 2-4 In: Cosmi EV, Scarpelli EM, editors. Pulmonary Surfactant System. Amsterdam: Elsevier 1983;263-72. (P83-94398)*
58. Post M, Batenburg JJ, Schuurmans EAJM, Oldenburg V, Molen AJ vd, van LMG. The perfused rat lung as a model for studies on the formation of surfactant and the effect of Ambroxol on this process. *Lung* 1983;161:349-59. (P83-94861)
59. Heath MF, Jacobson W. The Inhibition of Lysosomal Phospholipase A from Rabbit Lung by Ambroxol and Its Consequences for Pulmonary Surfactant. *Lung* 1985;163:337-44. (P86-20154)

60. Disse BG, Mason RJ, Voelker DR. Influence of Ambroxol on Surfactant Lipids of Rat Alveolar Type II Cells in Primary Culture. *Eur J Respir Dis* 1987;71:288-9. (P87-31341)
61. Cunningham FM, Morley J, Sanjar S. Effect of mucolytic agents on frog mucociliary transport. *Proc of the British Pharmacological Society Galway*, 7 - 9 Sep 1983 *Br J Pharmacol* 1983;80:694P. (P84-95437)
62. Irvani J, Melville GN. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration* 1974;31:350-7. (P74-0015)
63. Cunningham FM, Morley J, Sanjar S. Effect of Ambroxol on mucociliary transport in the guinea-pig. *Proc of the British Pharmacological Society Galway*, 7 - 9 Sep 1983 *Br J Pharmacol* 1983;80:693P. (P84-95438)
64. Jauch. Pharmacokinetics and metabolism in man. (U73-0109)
65. Bozler G. On the bioavailability of NA 872 CL: comparison of solution, liquid, 15mg Tablet and 30 mg capsule. (U78-0156)
66. Bozler G. Multiple oral administration ADME V. (U83-0236)
67. Bauer E. Pharmacokinetic evaluation of the relative bio-availability and dose dependency of a new tablet formulation. (U87-0020)
68. Fourtillan JB, Girault J, Lefebvre MA, Senon J, Millerioux L, Ingrand I, et al. Pharmacokinetic study of Ambroxol (NA-872) in healthy subjects after oral and intravenous administration of single doses of 30 mg. (U87-0141)
69. Fourtillan JB, Girault J, Lefebvre MA, Senon J, Millerioux L, Ingrand I, et al. Pharmacokinetic study of Ambroxol (NA-872) in healthy subjects after repeated oral administration of single doses of 60 mg (2 tablets containing 30 mg) every 12 hours for 10 days (or 19 consecutive ingestions). (U87-0142)
70. Zimmer A. -AB 365 CL. ADME V. Bioavailability with administration of children's syrup. (U76-0161)
71. Rominger KL, Foerster H, Hermer M, Peil H, Wolf M, Meinen K. Clenbuterol plasma levels in patients under tocolytic treatment. (U87-0204)
72. Yamamoto I, Iwata K, Nakashima M. Pharmacokinetics of plasma and urine clenbuterol in man, rat and rabbit. *J Pharmacobiodyn* 1985;8:385-91. (P85-18094)
73. Rominger KL, Adamus WS, Foerster HJ, Justus H, Peil H, Schoenfelds G. Pharmacokinetics of Clenbuterol hydrochloride (NAB-365-CL) after infusion intravenous. (U85-0693)
74. Koss FW, Schmid J. Expert report on pharmacokinetics and metabolism in relation to licensing applications for Spiropent solution (5.9 mg/100 ml) Spiropent syrup (0.01 mg/5 ml). (U85-0259)
75. Türk D. Expert Report: Clinical Pharmacokinetics of Ambroxol. (U95-2105)
76. Lier van JJ, Luik G, MacGregor TR, Holbrook J, Mattheus M. Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of an open label single dose of 20 mg ambroxol administered as a lozenge together with an oral solution of 0.4 mg [¹⁴C] ambroxol in healthy male volunteers. (U09-1711-01)
77. MacGregor TR, Luik G, Larbalestier A, Holbrook J. A double-blind (at each dose level), randomised, placebo controlled phase I study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of increasing repeated oral doses of ambroxol lozenges (dosage: 20, 40, 80 mg three times daily) over 4 days in healthy.... (U10-1795-01)
78. Greischel A, Schmid J. Pharmacokinetics of Mucosolvan in patients with liver diseases. (U89-0347)
79. Schneider P. Combined toxicological determination of the approximate LD50 of the substances N-A 872 Cl and N-AB 365 Cl for the dog after oral administration. (U79-0193)
80. Luetzen L. Determination of the LD50 of the substance combination N-A 872 Cl/N-AB 365 Cl (1500 + 1) in the rat after oral administration. (U80-0191)

81. Eckenfels AB, Pueschner H, Serbedija R. Subacute toxicity study with the substance combination NA 872 CL and NAB 365 CL in dogs after oral administration for 13 weeks. (U82-0267)
82. Luetzen L, Eckenfels A, Pueschner H, Bauer M. Subacute toxicity study of the substance combination N-A 872 CL and N-AB 365 CL (1500 + 1) in rats with oral administration for a period of 13 weeks. (U82-0268)
83. Kast Aea. Chronic toxicity of NAB 365 on rats, oral administration per food. (U73-0154)
84. Pappritz G, Bauer M. Chronic toxicity study of substance NAB 365 in dogs following oral administration. (U73-0149)
85. Chappel CI, Rona G, Balazs T, Gaudry R. Comparison of cardiotoxic actions of certain sympathomimetic amines. *Can J Biochem* 1959;37:35-42. (P59-0124)
86. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch Pathol* 1959;67:443-55. (P59-0149)
87. Lulich KM, Goldie RG, Ryan G, Paterson JW. Adverse reactions to beta2-agonist bronchodilators. *Med Toxicol* 1986;1:286-99. (P86-5457)
88. Busk Rd, Harrison DC. The clinical spectrum of papillary-muscle disease. *N Engl J Med* 1969;281(26):1458-67. (R03-0078)
89. Roberts WC, Cohen LS. Left ventricular papillary muscles: description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. *Circulation* 1972;46:138-54. (R03-0079)
90. Balazs T, Bloom S. Cardiotoxicity of adrenergic bronchodilator and vasodilating antihypertensive drugs. In: Stee EW van, editor. *Cardiovascular Toxicology*. New York: Raven Press 1982;199-220. (R97-1155)
91. Wada H, Takesue Y, Nishikawa N, Makita T, Hashimoto Y. Toxicological studies on ambroxol (NA-872). (1). acute toxicity in mice and rats. Original in *JapaneseIyakuin Kenkyu* 1981;12:263-72. (P81-0663)
92. Wada H, Koyama T, Izawa Y, Sagara K, Hino S, Nagami A, et al. Toxicological studies on ambroxol (NA-872) (2). Subacute oral toxicity of ambroxol in rats. Original in *JapaneseIyakuin Kenkyu* 1981;12(1):273-302. (P81-0664)
93. Makita T, Wada H, Koyama T, Sagara K, Hino S, Nagami A, et al. Toxicological studies on ambroxol (NA-872). (3). subacute oral toxicity of ambroxol in beagle dogs. Original in *JapaneseIyakuin Kenkyu* 1981;12(1):303-36. (P81-0665)
94. Wada H, Koyama T, Sagara K, Takesue Y, Nagami A, Makita T, et al. Toxicological studies on ambroxol (NA-872). (4). chronic oral toxicity of ambroxol in rats. Original in *JapaneseIyakuin Kenkyu* 1981;12(1):337-57. (P81-0666)
95. Tsunenari Y, Kast A, Honma M, Nishikawa J, Shibata T. Toxicity Studies with Ambroxol (Na 872) in Rats, Mice and Rabbits. *Pharmacometrics* 1981;21:281-311. (P83-91137)
96. Schneider P, Ueberberg H, Unknown, Bauer M. Chronic toxicity study of substance NA 872 CL in dogs following oral administration. December 1973. (U74-0087)
97. Lehmann H. Teratology investigations in pregnant rats with the substance NAB 365 CL. (U69-0105)
98. Lehmann H. Teratology investigations in pregnant rabbits with N-AB 365 CL. (U69-0106)
99. Kast A. Teratological testing with NAB 365 CL on rabbits, oral administration. (U73-0145)
100. Kast. Teratological testing with the compound NAB 365 CL on rats, oral administration. (U73-0147)
101. Kast A. Teratological testing with the compound NAB 365 CL on rats, oral administration during the period of organogenesis (Segment II)(Repetition)with japanese translation. (U75-0180)

102. Palmer AK, Edwards JA. Effect of NAB 365 CL metered aerosol on pregnancy of the rat. (U78-0189)
103. Palmer AK, Edwards JA. Effect of NAB 365 CL metered aerosol on pregnancy of the new zealand white rabbit. (U80-0227)
104. Lehmann H. Test of the substance N-AB 365 CL for fertility-inhibiting, embryotoxic and foetotoxic effects in rats. (U80-0228)
105. Lehmann H. Peri- and postnatal toxicity study of the substance N-AB 365 CL in rats. (U81-0220)
106. Grabowski CT. Embryonic oxygen deficiency - a physiological approach to analysis of teratological mechanisms. In: Wollam D. Physiology of Embryonic Hypoxia (Advances in Teratology, 4). London: Logos Press 1979;125-67. (R03-0076)
107. Iida H, Kast A, Tsunenari Y. Teratology studies with ambroxol (NA-872) in rats and rabbits. *Pharmacometrics* 1981;21(2):271-9. (P81-0655)
108. Matsuzawa K, Tanaka T, Enjo H, Makita T, Hashimoto Y. Reproduction studies on ambroxol (NA-872). (1). fertility study in rats. Original in *JapaneseIyakuhin Kenkyu* 1981;12(1):358-70. (P81-0667)
109. Matsuzawa K, Tanaka T, Enjo H, Makita T, Hashimoto Y. Reproduction studies on ambroxol (NA-872). (2). perinatal and postnatal studies on rats. Original in *JapaneseIyakuhin Kenkyu* 1981;12(1):371-87. (P81-0668)
110. Baumeister M. Mutagenicity investigation with the substance combination NA-872-CL/NAB-365-CL (1.500 : 1) in the micronucleus test in mice. (U84-0176)
111. Baumeister M. Mutagenicity studies with substance N-AB 365 CL in the plate incorporation assay (AMES-test). (U79-0205)
112. Friedmann JC. Study of the possible mutagenic activity of the substance NAB 365 Cl evaluated by the micronucleus test (oral route). (U82-0294)
113. Ellenberger J. Clenbuterol (NAB-365-Cl) Testing for point mutagenic activity with salmonella-typhimurium. (U85-0163)
114. Baumeister M. Mutagenicity study with the substance NAB-365-CL in the V79 (HGPRT)-test. (U85-0592)
115. Holmstrom M, MacGregor DB. NAB-365-CL Cytogenetic study in chinese hamster. (U86-0543)
116. Ueberberg H. Synopsis on toxicological study results (including reproduction toxicology, mutagenicity and carcinogenicity) of the substance NA-872-CL. (U87-0474)
117. Serbedija Rea. Carcinogenicity study with the substance N-AB 365 CL in rats with oral administration for a period of 2 years. (U82-0295)
118. Honma M, Shibata T, Tsunenari Y, Kast A, Iida H. Carcinogenicity studies with the beta adrenoceptor stimulant Clenbuterol (NAB-365-CL) in mice dosed by drinking water. (U84-0582)
119. Poynter D, Harris DM, Jack D. Salbutamol: lack of evidence of tumour in duction in man. *Br Med J* 1978;1:46-7. (P78-1531)
120. Nelson LW, Kelly WA, Weikel JH J. Mesovarial leiomyomas in rats in a chronic toxicity study of mesuprine hydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23:731-7. (R97-3213)
121. Nelson LW, Kelly WA. Mesovarial leiomyomas in rats in a chronic toxicity study of soteranol hydrochloride. *Vet Pathol* 1971;8:452-7. (R97-3215)

Applicable Countries

COUNTRY/MCO	DETAILED LIST OF COUNTRIES
☐ South Cone	☐ AR ☐ CL ☐ PY ☐ UY
☐ PAC	☐ AW ☐ BO ☐ CR ☐ CU ☐ DO ☐ EC ☐ SV ☐ GT ☐ HT ☐ HN ☐ JM ☐ AN xNI ☐ PA ☐ SX ☐ TT
☐ COPE	☐ CO ☐ PE
☐ Venezuela	NA

Change History:

Version	Updates	
CCDS V0104-04, LRC 1 de Julio de 2013. <i>Última revisión: Agosto de 2018</i>	Reference file	CCDS V0104-04, 1 de Julio de 2013.
	Safety information	Sobredosis, propiedades farmacológicas, farmacocinética, toxicología
	Other information	Composición
	Commentaries	Modification due to DL from Nicaragua. Acta de rechazo No. I, TRÁMITE No. PR01-201804-0152