

MONOGRAFÍA
MUCOSOLVAN® COMPOSITUM

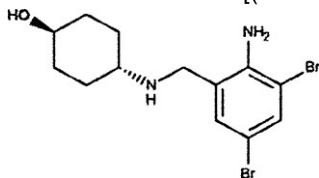
Denominación distintiva

Mucosolvan® Compositum

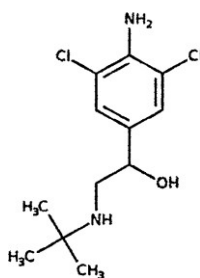
Denominación Genérica

Ambroxol/Clenbuterol

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



Clorhidrato de 4-amino-2-[(terbutilamino)-metil]-3,5-diclorobencil alcohol



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 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 el tratamiento antiinflamatorio 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-adrenergico

Mucosolvan Compositum contiene los principios activos clorhidrato de clenbuterol y clorhidrato de ambroxol. El clenbuterol es un broncodilatador efectivo. Actúa a través de la estimulación selectiva de los receptores beta 2. Además, el clenbuterol es un agonista parcial. Estas propiedades contribuyen a una baja frecuencia de efectos secundarios de los beta-agonistas.

De manera preclínica, ambroxol ha demostrado aumentar la secreción del tracto respiratorio. Estimula la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones resultan en un mejor flujo y transporte del 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 un nivel plasmático. Se han hallado 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 a 10 horas. Los niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos son ligeramente mayores a 30 ng/ml 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, **bromhexina**, clenbuterol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, taquiarritmias.

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

Se ha reportado con una frecuencia de aparición desconocida que la administración de ambroxol y bromhexina se asocia con un pequeño incremento en el riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves que incluyeron eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada. Ante la aparición de estas reacciones adversas se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento.

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 los 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 cardíacas 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 cardíaca severa subyacente (p. ej. Enfermedad cardíaca isquémica, arritmia o falla cardíaca severa) que esté recibiendo Mucosolvan Compositum deberán ser advertidos sobre buscar atención médica en caso de experimentar dolor precordial u otros síntomas asociados al empeoramiento de enfermedad cardíaca. Se debe valorar la presencia de síntomas tales como disnea y dolor precordial dado que podrían ser de origen respiratorio o cardíaco. 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 debe 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.

Sí 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 períodos largos de tiempo. El uso de dosis elevadas de beta agonistas de manera regular para controlarlos síntomas de la obstrucción 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 hipocalcemia sobre el ritmo cardíaco. En estos casos se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio.

Este producto contiene 4,9g de Sorbitol por cada 20ml, lo que equivale a 14.7g 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 de desempeño atlético.

Efectos en la habilidad para manejar y operar maquinarias

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, deben recomendarse precaución cuando se conduce un vehículo o se utiliza maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos deberán 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").

Lactancia.

Estudios en animales han mostrado que el clenbuterol y el ambroxol son excretados en la leche materna. Mucosolvan Compositum no se recomienda 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 cardíacos: Taquicardia, palpitaciones.

Trastornos Gastrointestinales:
Vómito, náusea, 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.

Trastornos del Sistema Inmune. Hipersensibilidad:

Trastornos del Metabolismo y nutrición: Hipocalcemia

Trastornos psiquiátricos:
Inquietud

Trastornos del sistema nervioso. Mareos

Trastornos cardíacos:
Arritmia e isquemia miocárdica.

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

Trastornos del sistema inmune, piel y tejido subcutáneo:
Reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves que incluyeron eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada de frecuencia desconocida.

Trastorno 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 xantina (teofilina) y los corticosteroides pueden incrementar el efecto del clenbuterol. La administración concomitante de otros beta-miméticos, 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 monoamino oxidasa o antidepresivos tricíclicos, debido a que la acción de los agonistas beta-adrenérgicos puede incrementarse.

La inhalación de anestésicos de hidrocarburo 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 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 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 ambroxol.

Los valores de la DL50 (dosis letal 50%) de la combinación fueron 7746 y 1000-1250 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 observados (NOAELs, por sus siglas en inglés) fueron 450 y 50mg/kg/día para la rata y perro respectivamente. Para el clenbuterol, las dosis orales repetidas en ratas (26semanas) y perros (52 semanas) mostraron un anecrosis miocárdica dosis dependiente y/o cicatrices que ocurrieron en la rata desde dosis de 1mg/kg/día en adelante y en perros en dosis desde 0,1mg/kg/día en adelante..

Las lesiones miocárdicas son consideradas como efectos de los simpaticomiméticos betas, principalmente debido a la taquicardia refleja que lleva a una menor perfusión de oxígeno. Para el ambroxol, dosis orales de 50mg/kg/día (rata, 52 y 78 semanas) y 50mg/kg/días (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 0,06mg por más de 1000 veces (basada en dosis ponderales de mg/m² en animales y humanos), probaron ser materno, feto y embriotóxicas, así como teratogénicas en ciertas razas de amas 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 135 y 270, respectivamente {basados en dosis ponderales en mg/m² en animales y humanos}.

El efecto teratogénico es considerado como un efecto de los simpaticomiméticos beta (p.ek. síndrome vertebral costal). El ambroxol no fue embriotóxico ni teratogénico cuando se evaluó en dosis orales arriba de 3000mg/kg/día en ratas y arriba de 200mg/kg/día en conejos. La fertilidad de las ratas macho y hembra no fue afectada con dosis arriba de 500mg/kg/día. Los NOAEL en el estudio de desarrollo peri y postnatal fue de 50 mg/kg/día. La dosis de 500mg/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 tumorigeno o carcinogénico en dosis superiores de 25mg/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 considera un riesgo potencial para los humanos. El ambroxol no mostró ningún potencial tumorigeno o carcinogénico en los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas en dosis arriba de 800 y 1000 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.

Dosis y vía de administración:

Oral Mucosolvan Compositum

Oral:

Adultos y Niños mayores de 12 años: dependiendo de la severidad del problema: 3-4 cucharaditas (15-20ml) 2-3 veces al día.

Niños hasta 12 años de edad:

Niños de 6 a 12 años (22-35Kg de peso corporal) : 3 cucharaditas (15ml) 2 veces al día.

Niños de 4 a 6 años (16-22 Kg de peso corporal): 2 cucharaditas (10ml) 2 veces al día.

Niños de 2 a 4 años (12-16 kg de peso corporal): 1 1/2, cucharadita (7,5ml) 2 veces al día.

Niños de 8 a 24 meses (8-12 kg de peso corporal): 1 cucharadita (5ml) 2 veces al día.

Lactantes hasta 8 meses (4-8 kg de peso corporal): 1/2, cucharadita (2.5ml) 2 veces al día.

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

La administración regular de Mucosolvan Compositum es esencial para lograr 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 preferencias los B1 selectivo, son adecuados como antídoto específicos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta un posible aumento de la obstrucción bronquial, adicionalmente, la dosis de B-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 B-bloqueador.

Presentaciones.

Caja con frasco con 120ml y vaso dosificador,

Muestra Médica: Caja con frasco con 30ml y vaso dosificador,

Recomendaciones para almacenamiento:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C

Leyenda 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.

No se deje al alcance de los niños.

El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico.

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 Assn 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-Mucooslván. (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, Schoenfels 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 Japanese Iyakuin 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 Japanese Iyakuin 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 indogs 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 JapaneseIyakuin 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 JapaneseIyakuin 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 induction 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)