

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Mucosolvan® Compositum (Ambroxol)
Forma farmacéutica:	Solución oral
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar con 120 ó 30 mL y vaso dosificador.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
Fabricante, país:	PHARMETIQUE S.A., BOGOTA D.C., COLOMBIA.
Número de Registro Sanitario:	1559
Fecha de Inscripción:	19 de octubre de 2000
Composición:	
Cada cucharadita (5 mL) contiene	
Clorhidrato de ambroxol	150,00 mg
Clorhidrato de clenbuterol	0,100 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas con secreción mucosa anormal y deterioro en el transporte del moco.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorhidrato de ambroxol o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Está contraindicado en casos de condiciones hereditarias raras incompatibles con algún excipiente del producto (ver Precauciones Generales).

Contiene sorbitol, no administrar en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se han presentado escasos reportes de lesiones severas de la piel tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociados de manera temporal con la administración de expectorantes tales como el clorhidrato de ambroxol. La mayoría de estas se podrían explicar por la severidad de la enfermedad previa de los pacientes y/o medicación concomitante. Además, durante la fase temprana del síndrome de Steven's Johnson o NET, un paciente puede inicialmente experimentar pródromos inespecíficos similares a los de la influenza como por ejemplo: fiebre, mialgias y artralgias, rinitis, tos y garganta irritada. Confundido por estos pródromos inespecíficos similares a los de la

influenza, es posible que se inicie un tratamiento sintomático con un medicamento para el tratamiento de la tos y el resfriado.

Es por esto que si se presentan nuevas lesiones en piel o mucosas, se debe buscar atención médica inmediatamente y discontinuar el tratamiento con clorhidrato de ambroxol como precaución.

En casos de función renal alterada, el uso de Mucosolvan® podrá ser utilizado solo después de consultar al médico.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede también tener un leve efecto laxante porque contiene 1.2 g de sorbitol por cada 5 ml de solución que resulta en 7.4 g de sorbitol por dosis máxima recomendada al día (30ml).

Valor calórico 2,6 kcal/g de sorbitol.

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

El clorhidrato de ambroxol tiene un bajo índice de toxicidad aguda. En estudios de dosis repetidas, dosis orales de 150 mg/kg/día (ratón, 4 semanas), 50 mg/kg/día (rata, 52 y 78 semanas), 40 mg/kg/día (conejo, 26 semanas) y 10 mg/kg/día (perro, 52 semanas), fueron los niveles de eventos adversos no observados (NOAELs). No se detectaron órganos blanco toxicológicos. Estudios de toxicidad intravenosa durante 4 semanas con clorhidrato de ambroxol en ratas (4, 16 y 64 mg/kg/día) y en perros (45, 90 y 120 mg/kg/día (infusiones 3 h/día)) no mostraron toxicidad local y sistémica severas, incluyendo la histopatología. Todos los eventos adversos fueron reversibles.

El clorhidrato de ambroxol no fue embriotóxico ni teratogénico, al evaluarse en dosis orales de hasta 3,000 mg/kg/día en ratas, y hasta 200 mg/kg/día en conejos. La fertilidad en ratas macho y hembra no fue afectada con dosis de hasta 500 mg/kg/día. Los NOAEL en el estudio de desarrollo peri y postnatal fue de 50 mg/kg/día. En dosis de 500 mg/kg/día, el clorhidrato de ambroxol fue ligeramente tóxico para las hembras y sus cachorros, como se mostró por un retraso en la ganancia de peso corporal y un menor número de crías.

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* (pruebas de Ames y aberración cromosómica) e *in vivo* (prueba de micronúcleos en ratones) no revelaron ningún potencial mutagénico del clorhidrato de ambroxol.

El clorhidrato de ambroxol no mostró ningún potencial tumorigénico en estudios de carcinogenicidad en ratones (50, 200 y 800 mg/kg/día) y ratas (65, 250 y 1,000 mg/kg/día) cuando fueron tratados con una mezcla agregada a la dieta durante 105 y 116 semanas, respectivamente.

Fertilidad

Estudios preclínicos no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

Efectos indeseables:

Trastornos del sistema inmune, piel y tejido celular subcutáneo:

Reacciones anafilácticas incluyendo choque anafiláctico, angioedema, exantema, urticaria, prurito y otras hipersensibilidades.

Reacciones cutáneas severas incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemosa generalizada aguda (frecuencia no conocida).

Trastornos del sistema nervioso:

de depuración mucociliar. Estas acciones resultan en un mejor flujo y transporte del moco (aclaramiento mucociliar). También el mecanismo de aclaramiento mucociliar se ha demostrado en estudios clínico-farmacológicos. La estimulación de una secreción fluida y el aclaramiento mucociliar facilitan la expectoración y mejoran la tos.

En pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), el tratamiento a largo plazo (6 meses) con Mucosolvan® resultó en una reducción significativa de exacerbaciones que se hicieron evidentes después de los 2 meses de tratamiento. Los pacientes en el grupo tratado con Mucosolvan® redujeron de manera significativa los días de enfermedad con o sin tratamiento de antibióticos.

Se ha observado un efecto anestésico local en el modelo de ojo de conejo, el cual puede explicarse por sus propiedades de bloqueo de los canales de sodio. Se demostró *in vitro* que el clorhidrato de ambroxol bloquea los canales de sodio neuronales de forma reversible y dosis dependiente.

Se redujo significativamente la liberación de citocinas en sangre, así como las células mononucleares tisulares y polimorfonucleares *in vitro*.

En estudios clínicos en pacientes con garganta irritada, el dolor faríngeo y el eritema disminuyeron significativamente.

Estas propiedades farmacológicas están en concordancia con la observación complementaria en estudios clínicos de eficacia del tratamiento con clorhidrato de ambroxol para los síntomas del tracto respiratorio superior que llevan a un rápido alivio del dolor y molestias relacionadas al dolor en la región traqueal, nasal y ótica después de la inhalación.

Posterior a la administración de ambroxol, las concentraciones de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima y eritromicina) se incrementan en las secreciones broncopulmonares y en el esputo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción.

La absorción de todas las formas orales de liberación inmediata de clorhidrato de ambroxol es rápida y completa, la linearidad de la dosis está en el rango terapéutico. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 1 a 2.5 horas después de la administración de las formulaciones de liberación inmediata y después de 6.5 horas en promedio, para la formulación de liberación lenta. La biodisponibilidad absoluta después de administrar una tableta de 30 mg fue de 79%. Las cápsulas de liberación prolongada muestran una disponibilidad relativa del 95% (dosis normalizada) en comparación a una dosis diaria de 60 mg (30 mg dos veces al día) administrados en forma de tableta de liberación inmediata.

Distribución:

La distribución del clorhidrato de ambroxol de la sangre al tejido es rápida y pronunciada, la concentración más alta de la sustancia activa se ha encontrado en los pulmones. El volumen de distribución después de la administración oral se estimó que es de 552 L. A dosis terapéuticas, se encontró que la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 90 %.

Metabolismo y Eliminación:

Aproximadamente el 30% de una dosis oral es eliminada mediante metabolismo de primer paso.

El clorhidrato de ambroxol es metabolizado primariamente en el hígado mediante glucuronidación y cierta separación a ácido dibromantranílico (aproximadamente 10% de la dosis), además de otros metabolitos menores. Los estudios en microsomas hepáticos

humanos muestran que la CYP3A4 es la isoforma responsable del metabolismo del clorhidrato de ambroxol en ácido dibromantranílico.

Dentro de los 3 primeros días después de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se encuentra en su forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en una forma conjugada en la orina.

La vida media de eliminación terminal del clorhidrato de ambroxol es de aproximadamente 10 horas. La depuración total está en el rango de 660 ml/min, con una depuración renal que representa aproximadamente el 8% de la depuración total. Se ha estimado que la cantidad de dosis excretada en la orina después de 5 días representa aproximadamente el 83% de la dosis total (radioactividad).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En pacientes con disfunción hepática, la eliminación del clorhidrato de ambroxol se reduce, resultando en una elevación en plasma de aproximadamente 1.3 a 2 veces más.

Debido al alto rango terapéutico del clorhidrato de ambroxol, los ajustes de dosis no son necesarios.

La edad y el género no afectan las propiedades farmacocinéticas del clorhidrato de ambroxol a un grado clínico relevante y por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Los alimentos no influyen en la biodisponibilidad del clorhidrato de ambroxol.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2016.