



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **3345**

BUENOS AIRES, 11 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012031-09-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto MUCOSOLVAN COMPOSITUM / AMBROXOL - CLENBUTEROL forma farmacéutica y concentración: Jarabe, Clorhidrato de Ambroxol 15mg, Clorhidrato de clenbuterol 0,01mg autorizado por el Certificado N° 38.792.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 101 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3345

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 80 a 100 para la Especialidad Medicinal denominada MUCOSOLVAN COMPOSITUM / AMBROXOL - CLENBUTEROL forma farmacéutica y concentración: Jarabe, Clorhidrato de Ambroxol 15mg, Clorhidrato de clenbuterol 0,01mg propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.792 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012031-09-8

DISPOSICION N° 3345

99

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**MUCOSOLVAN® COMPOSITUM
AMBROXOL
CLENBUTEROL**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

Jarabe - 15 mg/0,01 mg/5 ml.

Cada 5 ml contienen:

Clorhidrato de ambroxol

15 mg

Clorhidrato de clenbuterol

0,01 mg

en un excipiente de hidroxietilcelulosa, ácido tartárico, benzoato sódico, sorbitol al 70 %, glicerina al 85 %, propilenglicol, mentol, aroma de frambuesa y agua desmineralizada, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Mucolítico, expectorante, broncodilatador.

INDICACIONES:

Enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias que van acompañadas de broncoespasmo y alteración patológica de la formación y el transporte de la secreción, en especial bronquitis espasmódicas, enfisematosas y asma bronquial.

Debe ser considerada la terapia antiinflamatoria concomitante en pacientes con un componente inflamatorio (por ej. asma).

ACCION FARMACOLOGICA:

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM contiene los ingredientes activos clenbuterol y ambroxol.

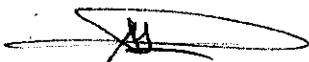
Clenbuterol es un broncodilatador eficaz. Actúa a través de la estimulación selectiva de receptores beta2. Además, el clenbuterol es un agonista parcial. Estas propiedades contribuyen a una baja frecuencia de efectos secundarios beta-agonistas.

A nivel pre-clínico ambroxol ha demostrado incrementar la secreción de las vías respiratorias. Aumenta la producción del surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones dan lugar a un mejor flujo y transporte del moco (depuración mucociliar). La mejora de la depuración mucociliar ha sido demostrada en estudios farmacológicos clínicos.

Clenbuterol y ambroxol de manera sinérgica mejoran tanto la depuración mucociliar como la bronco-constricción.

FARMACOCINETICA:

Después de la administración oral de clenbuterol, la absorción es rápida y completa. La distribución corresponde a un modelo bicompartimental con compartimiento lateral.


Nahuel M. Privato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14556

La eliminación a partir del plasma transcurre en dos fases, siendo el semiperíodo para la fase alfa de una hora y para la fase beta de 34 horas. La eliminación tiene lugar predominantemente por vía renal (87 % al cabo de 168 horas). Para el mantenimiento de un nivel en plasma son suficientes intervalos de 12 horas entre las dosis. En el ser humano se han hallado 5 metabolitos.

Ambroxol se absorbe completamente después de la administración oral (biodisponibilidad 60 % aproximadamente, pues 1/3 de la dosis sufre metabolización presistémica en el hígado). Con la ingestión en ayunas la concentración máxima en plasma se alcanza al cabo de 2 ½ horas aproximadamente. El semiperíodo medio es de alrededor de 9-10 horas. Los niveles en plasma con eficacia terapéutica se sitúan aproximadamente por encima de 30 ng/ml y se alcanzan con seguridad tras la administración oral de 2 x 30 mg/día (concentración mínima en equilibrio dinámico aproximadamente 50 ng/ml). Estudios del nivel en plasma con la administración repetida no han revelado, con la dosis terapéutica, indicio alguno de acumulación. Ambroxol se fija en un 90 % a las proteínas del plasma. Ambroxol se transforma en diversos productos metabólicos inactivos que se eliminan en su mayor parte como conjugados hidrosolubles, por Ej. glucurónidos. La sustancia activa administrada se elimina con la orina en un 95 % después de la administración i.v. y en un 85 % después de la administración oral. Menos del 10 % se elimina en forma de ambroxol inalterado.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Salvo otra indicación del médico:

Adultos y niños mayores de 12 años (35 a 70 kg): 1½ a 2 cucharaditas de té (7,5-10 ml) del jarabe, dos o tres veces por día.

Niños de 6 a 12 años (22-35 kg): 1½ cucharadita de té (7,5 ml) dos veces por día.

Niños de 4 a 6 años (16-22kg): 1 cucharadita de té (5 ml) dos veces por día.

Niños de 2 a 4 años (12-16 kg): ¾ cucharadita de té (3,75 ml) dos veces por día.

Niños de 8 meses a 2 años (8-12 Kg): ½ cucharadita de té (2,5 ml) dos veces por día.

Medicamento apto para pacientes diabéticos y celíacos.

MUCOSOLVAN® COMPOSITUM debe ser tomado durante las comidas con abundante líquido.

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

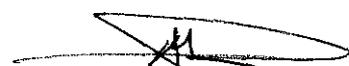
CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al ambroxol y clenbuterol o a cualquiera de sus componentes.

Úlcera gastroduodenal, tirotoxicosis, taquiarritmia, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, feocromocitoma.

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del producto está contraindicado (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).


Nahuel M. Prévato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14556

Fertilidad, Embarazo y lactancia:

A dosis excesivamente altas del clenbuterol, que superen por lejos la Dosis Diaria Máxima Recomendada en Humanos (MRHDD), fueron observados efectos teratogénicos en estudios pre-clínicos.

Ambroxol cruza la barrera placentaria. Ningún efecto dañino del ambroxol fue observado con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Deben ser observadas las precauciones usuales con respecto al uso de drogas durante embarazo. Especialmente durante el primer trimestre, el uso de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM no se recomienda. El efecto inhibitorio del clenbuterol sobre la contracción uterina se debe considerar particularmente antes del trabajo de parto.

No existen datos clínicos disponibles sobre fertilidad para la combinación de clenbuterol y ambroxol, tampoco para clenbuterol o ambroxol por separado.

Estudios no-clínicos realizados con clenbuterol no han mostrado efectos adversos sobre fertilidad.

Estudios en animales han demostrado que el clenbuterol y el ambroxol son excretados en leche materna. MUCOSOLVAN® COMPOSITUM no se recomienda para el uso en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir u operar máquinas:

Estudios de los efectos en la habilidad para conducir u operar máquinas no han sido realizados. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos que pueden experimentar efectos indeseables tales como mareos durante el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM.

Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un vehículo o manejar maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

ADVERTENCIAS:

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos deben utilizarse en forma concomitante con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM solamente bajo estricta supervisión médica. Los broncodilatadores anticolinérgicos, sin embargo, se pueden inhalar al mismo tiempo. MUCOSOLVAN® COMPOSITUM no es adecuado para el tratamiento orientado según síntoma de los ataques agudos de asma.

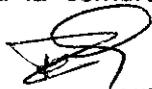
En las condiciones siguientes, MUCOSOLVAN® COMPOSITUM se debe utilizar solamente después de una cuidadosa evaluación de riesgo beneficio: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto del miocardio reciente, desorden cardíaco orgánico severo o desórdenes vasculares, feocromocitoma, hipertiroidismo.

En caso de Insuficiencia renal avanzada o insuficiencia hepática grave, sólo debe administrarse con especial cuidado.

En casos de trastornos de motricidad bronquial y cantidades más elevadas de secreción (síndrome ciliar maligno) sólo debería administrarse con precaución debido a una posible acumulación de secreción.

Pueden ser vistos efectos cardiovasculares con drogas que contienen simpaticomiméticos, incluyendo MUCOSOLVAN® COMPOSITUM. Existen ciertas evidencias obtenidas de datos posteriores a la comercialización y de la literatura


Nahuel M. Privato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14556

Página 3 de 7

publicada de ocurrencias raras de isquemia de miocardio asociadas a los beta-agonistas. Los pacientes con enfermedad cardíaca severa subyacente (por ej. enfermedad cardíaca isquémica, arritmias o falla cardíaca severa) que están recibiendo MUCOSOLVAN® COMPOSITUM, deben ser advertidos de consultar al médico si experimentan dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Se debe prestar atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor de pecho, ya que pueden ser de origen respiratorio o cardíaco.

En caso de disnea aguda, que rápidamente empeora (dificultad en la respiración), debe consultarse al médico inmediatamente.

En caso de uso prolongado el paciente debe ser re-evaluado para la adición o el incremento de la terapia antiinflamatoria (por ej. corticoesteroides inhalados) para controlar la inflamación de las vías aéreas y para prevenir el daño a largo plazo.

Si la obstrucción bronquial deteriora, es inadecuado y posiblemente peligroso incrementar simplemente el uso del beta-agonista que contiene las drogas tales como MUCOSOLVAN® COMPOSITUM más allá de la dosis recomendada por períodos prolongados de tiempo. El uso de cantidades crecientes de beta-agonistas sobre una base regular para controlar síntomas de la obstrucción bronquial puede sugerir el deterioro del control de la enfermedad. En esta situación, el plan terapéutico del paciente, y particularmente la adecuabilidad de la terapia antiinflamatoria, deben ser reconsiderados para prevenir el deterioro del control de la enfermedad potencialmente peligroso para la vida.

Una hipocalcemia potencialmente seria puede resultar de la terapia con beta2-agonista. Se aconseja precaución particular en asma severo ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticoesteroides, y diuréticos. La hipoxia puede agravar los efectos de la hipocalcemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda el monitoreo de los niveles del potasio en suero.

Han habido reportes muy raros de lesiones de piel severas tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de sustancias mucolíticas tales como ambroxol. En su mayoría éstos podían ser explicados por la severidad de la enfermedad subyacente y de las medicaciones concomitantes del paciente. Sin embargo, en caso de aparición de lesiones de piel o mucosa nuevas, se debe consultar al médico inmediatamente y discontinuar el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM como precaución.

Este producto contiene 7,4 g de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa, por ejemplo galactosemia, no deben tomar este medicamento.

El uso del clenbuterol lleva a resultados positivos en las pruebas para el abuso de sustancias no clínicas, por e.j. en el contexto del incremento del rendimiento atlético.

Ver la sección de Sobredosificación para riesgos adicionales asociados con la sobredosis de clenbuterol

PRECAUCIONES:

Interacciones medicamentosas: los beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, los derivados de la xantina (teofilina) y los corticoesteroides pueden aumentar el efecto del



Nahuel M. Privato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado



Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14556

componente clenbuterol. La administración concomitante de otros betamiméticos, derivados anticolinérgicos sistémicamente absorbidos y derivados de la xantina (teofilina) pueden aumentar los efectos secundarios del clenbuterol.

Las drogas beta bloqueantes antagonizan la acción del componente clenbuterol de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM.

Los agonistas beta-adrenérgicos se deben administrar con precaución a pacientes que son tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, puesto que la acción de agonistas beta adrenérgicos puede ser incrementada.

La inhalación de los anestésicos hidrocarburos halogenados tales como halotano, tricloroetileno y enflurano puede sensibilizar el miocardio a los efectos arritmogénicos de los beta-agonistas.

El efecto reductor de la glucemia de los hipoglucemiantes puede disminuir con una terapia concomitante. Debe verificarse si es necesario modificar la dosis del hipoglucemiante.

La administración combinada de Ambroxol con otros antitusivos puede generar una peligrosa acumulación de secreción debido al reflejo reprimido de la tos, de modo que este tratamiento combinado debe prescribirse con especial cuidado.

La administración simultánea de Ambroxol y antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) producen un mejor pasaje del antibiótico al tejido pulmonar.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas reportadas con clenbuterol más ambroxol se muestran abajo de acuerdo con la clasificación por sistema de órganos. Las reacciones adversas no observadas con la combinación a la dosis fija de clenbuterol más ambroxol pero esperadas durante el tratamiento con MUCOSOLVAN® COMPOSITUM basado en la experiencia con clenbuterol sólo o ambroxol sólo se han incluido y se detallan abajo en secciones separadas:

Desórdenes psiquiátricos: nerviosismo

Desórdenes del sistema nervioso: cefalea, temblor

Desórdenes cardiacos: taquicardia, palpitaciones

Desórdenes gastrointestinales: vómitos, náusea, diarrea, dispepsia, boca seca

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: rash

Desórdenes de tejidos musculoesqueléticos, conectivos y óseos: espasmo musculares, mialgia.

Clenbuterol:

Los efectos secundarios adicionales reportados con monoterapia del clenbuterol fueron los siguientes. Algunos de los efectos secundarios son betamiméticos e incluyen hipocalemia seria:

Desórdenes del sistema inmune: hipersensibilidad


Nahuel M. Prieto
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14556

Desórdenes del metabolismo y alimenticios: hipocalcemia

Desórdenes psiquiátricos: inquietud

Desórdenes del sistema nervioso: vértigo

Desórdenes cardiacos: arritmia, isquemia del miocardio.

Ambroxol:

Los efectos secundarios adicionales reportados con monoterapia del ambroxol fueron los siguientes:

Desórdenes del sistema inmune, desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: reacciones anafilácticas incluyendo el shock anafiláctico, angioedema, urticaria, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

Desórdenes del sistema nervioso: disgeusia

Desórdenes respiratorios, torácicos, y mediastinales: hipoestesia faríngea

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal superior, hipoestesia oral

SOBREDOSIFICACION:

Los síntomas de la sobredosis del clenbuterol son los siguientes:

Los síntomas esperados de la sobredosificación son aquellos de excesiva estimulación beta adrenérgica, es decir cualquiera de los síntomas enumerados bajo efectos secundarios, hiperglucemia, hipertensión, hipotensión, ampliación de la presión del pulso, dolor anginoso y arritmias. Resultados fatales o que amenazan la vida han sido observados particularmente cuando las sobredosis de clenbuterol estaban asociados al uso ilícito de drogas.

Los síntomas de la sobredosis del ambroxol son los siguientes:

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

Tratamiento:

El tratamiento consiste en la discontinuación de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM junto con terapia sintomática apropiada.

Los beta bloqueantes, preferiblemente beta1-selectivos, son adecuados como antídotos específicos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta un posible incremento en la obstrucción bronquial, y la dosis del beta bloqueante debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes que sufren de asma bronquial. El tratamiento de la sobredosificación con antídotos debe realizarse de forma acumulativa en intervalos cortos, dependiendo de los síntomas. Debe ser observado que la acción de MUCOSOLVAN® COMPOSITUM


Nahuel M. Privato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14566



puede durar más que la del antídoto; por lo tanto, puede ser necesario repetir la administración del beta bloqueante.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25°C.

PRESENTACION:

Envases con 120 y 125 ml provistos de medida dosificadora.

Fabricado por

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapeperica da Serra - SP. Téc. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP N° 6870 – CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.792.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

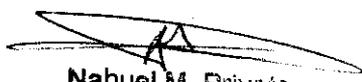
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú.

Avda. del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel. 4704-8333.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:


Nahuel M. Privato
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderado


Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica
M.N. 14558