



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLENBUTEROL - AMBROXOL

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos para uso sistémico. Agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos.

Código ATC: R03CC63.

3.1. Farmacodinamia

El clenbuterol es un broncodilatador efectivo, que actúa a través de la estimulación selectiva de los beta² receptores. Además, es agonista parcial, estas propiedades contribuyen a una baja frecuencia de reacciones adversas beta-agonistas.

El ambroxol es un metabolito de la bromhexina, con usos similares ha demostrado que incrementa la secreción del tracto respiratorio. Esto potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Así mismo, mejoran el flujo y transporte del moco (aclaramiento mucociliar).

Clenbuterol y ambroxol juntos mejoran el aclaramiento mucociliar y relajan los espasmos bronquiales.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ambroxol aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reduce el número de exacerbaciones.

La administración de ambroxol eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

3.2. Farmacocinética

Ambroxol

Absorción

A partir de formas orales de liberación inmediata, es rápida y completa, con linealidad de dosis dentro de los límites terapéuticos.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1 - 2,5 horas tras la administración de las formas de liberación inmediata y en una media de 6,5 horas con las formas de liberación convencional.

La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

Distribución

La distribución de la sangre al tejido es rápida, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en el pulmón.

El volumen de distribución tras la administración oral fue de 552 L. Dentro de los límites terapéuticos, la fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 90%.

Biotransformación

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, por glucuronidación e hidrólisis, a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10% de la dosis) además de algunos metabolitos minoritarios. Los estudios en microsomas de hígado humanos han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo de ambroxol hidrocloreto a ácido dibromantranílico.

A los tres días de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se halla en forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en forma de conjugado en la orina.

Eliminación

Alrededor del 30% de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático. Su vida media terminal de eliminación es de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total se encuentra en el rango de 660 mL/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.

En pacientes con disfunción hepática se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3 - 2 veces mayores. Debido a su amplio rango terapéutico, no son necesarios ajustes de dosis.

Clenbuterol

Absorción

Tiene una biodisponibilidad del 70 - 80% tras administrarse por vía oral. Los efectos aparecen al cabo de 30 minutos, siendo máxima a las 2 horas.

Distribución.

Se une intensamente a los tejidos, liberándose muy lentamente, lo que hace que presente unos efectos anabolizantes más importantes.

Biotransformación

El clenbuterol se metaboliza muy poco.

Eliminación

El clenbuterol se elimina fundamentalmente por orina (30%). Su semivida de eliminación es de 25 - 35 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen datos clínicos disponibles sobre fertilidad para la combinación de clenbuterol - ambroxol. Estudios preclínicos realizados con clenbuterol o con ambroxol por separado no indican efectos nocivos sobre fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las afecciones respiratorias que cursan con broncoconstricción y dificultad para expulsar las secreciones bronquiales.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Niños de 2 a 6 años

7,5 mg de ambroxol - 0,005 mg de clenbuterol, cada 12 horas.

Niños de 6 a 12 años

15 mg de ambroxol - 0,01 mg de clenbuterol, cada 12 horas.

Adultos y niños mayores de 12 años

22,5 mg a 30 mg de ambroxol - 0,015 mg a 0,02 mg de clenbuterol cada 8 a 12 horas.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se debe utilizar en insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar en insuficiencia hepática severa.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No hay datos suficientes en menores de 2 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se puede ingerir con o sin comida. La ingestión con las comidas no afecta la eficacia del mismo.

La administración regular de la formulación a dosis fijas, es esencial para una mejoría duradera. Se recomienda beber un vaso de agua después de la administración, y líquidos abundantes a lo largo del día.

Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica incluyendo el shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, irritabilidad, temblor, asterixis, sudoración, inquietud.

Poco frecuentes: Debilidad, mareos, vértigo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones.

Poco frecuentes: Dolor precordial.

Raras: Paro cardiorrespiratorio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial leve, hipotensión.

Poco frecuentes: Arritmias.

Raras: Isquemia de miocardio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Hipoestesia faríngea, tos, broncoespasmo, edema.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Vómitos, náusea, diarrea, dispepsia, anorexia, boca seca.



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Raras: Disgeusia, dolor abdominal superior, hipoestesia oral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Rash, urticaria, prurito.

Muy raros: Síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Espasmos musculares, mialgias.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los β adrenérgicos, anticolinérgicos, derivados de la xantina (teofilina) y los corticoesteroides pueden aumentar el efecto clínico del clenbuterol y también sus efectos secundarios.

Los β bloqueante antagonizan la acción del clenbuterol.

Los agonistas β 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 del β agonista.

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 precaución.

La administración simultánea de ambroxol y antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) producen un mejor pasaje del antibiótico al tejido pulmonar y eleva la concentración de antibiótico en ese tejido.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso del clenbuterol lleva a resultados positivos en las pruebas para dopaje (sustancias ilícitas). Se debe prevenir a los atletas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No es adecuado para el tratamiento sintomático de los ataques agudos de asma.

Administrar con precaución en pacientes tratados previamente con fármacos simpaticomiméticos, con alteración del funcionalismo hepático y/o renal, infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, hipertiroidismo.

Pueden observarse efectos cardiovasculares con medicamentos conteniendo simpaticomiméticos.

Existe alguna evidencia, a partir de los datos de post-comercialización y de la literatura publicada de casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con β agonistas. Los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente (p. ej., enfermedad cardíaca isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que están tomando este medicamento, deben ser advertidos de buscar consejo médico si experimentan dolor de pecho u otros síntomas de deterioro de la enfermedad cardíaca. Debe prestarse atención en la evaluación de los síntomas tales como disnea y dolor de pecho, ya que pueden ser de origen cardíaco o respiratorio.

En caso de disnea aguda, que rápidamente empeora, debe consultarse al médico inmediatamente.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para controlar la inflamación de las vías aéreas y para prevenir el daño a largo plazo.

Si la obstrucción bronquial se deteriora, es inapropiado y posiblemente peligroso incrementar el uso de beta-agonistas por encima de la dosis recomendada y por períodos prolongados de tiempo. El uso de mayores dosis de beta-agonistas para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede sugerir una disminución del control de la enfermedad. En este caso, la terapia y en particular la terapia antiinflamatoria deberán ser revisadas para prevenir un potencial deterioro que pueda poner en riesgo la vida del paciente.

Con el uso de agonistas beta 2, se puede presentar una hipopotasemia potencialmente seria. La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda el monitoreo de los niveles del potasio en suero.

Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

8.2. Embarazo

En estudios preclínicos donde se utilizaron dosis excesivamente altas de clenbuterol, fueron observados efectos teratogénicos.

Aun cuando el ambroxol cruza la barrera placentaria, no se observó ningún efecto adverso relacionado al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se deberán considerar las precauciones generales en relación al uso de medicamentos durante el embarazo; especialmente durante el primer trimestre. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

8.3. Lactancia

Estudios en animales han demostrado que el clenbuterol y el ambroxol son excretados en leche materna. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay información clínica disponible sobre el efecto de la combinación de clenbuterol - ambroxol sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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. Si los pacientes experimentan mareos deberán evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinarias.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ambroxol, clenbuterol o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Úlcera gastroduodenal.

Tirotoxicosis.

Taquicardia.

Arritmias.

Hipertensión arterial

Insuficiencia cardíaca.

Estenosis aórtica.

Insuficiencia hepática y/o renal severa.

Uso concomitante con betabloqueadores.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Feocromocitoma.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Clenbuterol

Los síntomas esperados son aquellos de excesiva estimulación β adrenérgica, entre ellos: hiperglucemia, hipertensión, hipotensión, ampliación de la presión del pulso, dolor anginoso, arritmias, acidosis metabólica.

También se han observado resultados fatales o que amenazan la vida particularmente cuando las sobredosis de clenbuterol están asociada al uso ilícito de drogas.

Ambroxol

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.

10.2. Tratamiento

El tratamiento consiste en la suspensión del medicamento y administrar terapia sintomática apropiada.

Los β bloqueantes, preferiblemente β_1 - selectivos, son adecuados como antídotos específicos. Sin embargo, pueden producir incremento de la obstrucción bronquial; la dosis del β bloqueante debe ajustarse en los pacientes que sufren de asma bronquial. Se debe tener en cuenta, que la acción del medicamento (sobredosis) puede durar más que la del antídoto; por lo tanto puede ser necesario repetir la administración del β bloqueante. El tratamiento con antídotos debe realizarse de forma acumulativa en intervalos cortos, dependiendo de los síntomas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

USO PEDIÁTRICO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2022