

# Clenbuvent Expectorante

**Clenbuterol + Ambroxol**  
**0,005 mg + 7,5 mg / 5 mL**

**BRONCODILATADOR - EXPECTORANTE**



**COMPOSICIÓN:** Cada cucharadita (5 mL) contiene:

Clenbuterol clorhidrato	0,005 mg
Ambroxol clorhidrato	7,5 mg
Excipientes c.s.p.	

▪ **INFORMACIÓN CLÍNICA:**

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Está indicado para el tratamiento de afecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias asociadas con broncoespasmo y alteraciones en la formación y transporte de secreciones, en particular bronquitis espástica, bronquitis enfisematosa y asma bronquial.

**Nota:**

**CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** no es adecuado para el tratamiento orientado a los síntomas de los ataques agudos de asma. Si se requiere un tratamiento a largo plazo del asma bronquial con **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**, siempre se debe administrar una terapia antiinflamatoria concomitante (por ejemplo, con corticosteroides).

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de administración: Oral

A menos que se prescriba lo contrario, los niños de hasta 12 años de edad generalmente deben recibir la dosis que se muestra en la siguiente tabla:

Edad	Peso corporal	Dosis diaria
0 - 8 meses	4-8 kg	2 veces x 2,5 mL (½ cucharadita, 2 veces al día)
8 - 24 meses	8-12 kg	2 veces x 5,0 mL (1 cucharadita, 2 veces al día)
2 - 4 años	12-16 kg	2 veces x 7,5 mL (1 ½ cucharadita, 2 veces al día)
4 - 6 años	16-22 kg	2 veces x 10 mL (2 cucharaditas, 2 veces al día)
6 - 12 años	22-35 kg	2 veces x 15 mL (3 cucharadita, 2 veces al día)

El programa de dosificación para niños se basa en valores empíricos de 0,0008 - 0,0015 mg de clenbuterol clorhidrato por kg de peso corporal/día.

Los adolescentes a partir de los 12 años y los adultos toman 2 - 3 veces x 15 - 20 mL de jarabe al día, según la gravedad de los síntomas. No se debe exceder una dosis diaria total de 80 mL de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**.

**Sugerencias:**

**CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** no contiene alcohol (etanol) y es apto para diabéticos.

**CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** debe dosificarse individualmente y tomarse con las comidas con abundante líquido. Los pacientes sensibles a los  $\beta_2$ -simpaticomiméticos generalmente requieren una dosis diaria más baja que el promedio recomendado. En tales pacientes, puede estar indicado un tratamiento gradual.

No tome **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** acostado.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes". **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** no debe utilizarse en hipertiroidismo grave, taquicardia arritmia, miocardiopatía hipertrófica obstructiva y feocromocitoma. El medicamento está contraindicado en caso de predisposición

hereditaria que pueda conducir a una intolerancia a alguno de los excipientes del medicamento (ver también sección “Advertencias y precauciones”).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

En caso de infarto de miocardio reciente y/o enfermedad arterial coronaria grave, el tratamiento debe realizarse con precaución a dosis bajas.

En pacientes con diabetes mellitus de difícil control, **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** sólo debe utilizarse bajo supervisión médica.

Se pueden observar efectos secundarios cardiovasculares con simpaticomiméticos, incluido **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**. Existe evidencia posterior a la comercialización y publicada de una rara aparición de isquemia miocárdica asociada con los beta-agonistas. Los pacientes tratados con **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** que tienen una afección cardíaca subyacente grave (por ejemplo, cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) deben consultar a un médico si experimentan dolor en el pecho u otros signos de empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Se debe prestar especial atención al evaluar síntomas como dificultad para respirar y dolor torácico, ya que estos pueden ser de origen respiratorio o cardíaco.

En caso de alteración de la función broncomotora y grandes cantidades de secreción (por ejemplo, en el raro caso de síndrome ciliar maligno), **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** solo debe usarse con precaución debido a una posible acumulación de secreción.

En caso de alteración de la función renal o enfermedad hepática grave, **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** sólo puede utilizarse con especial precaución (es decir, a intervalos de dosis más largas o en dosis reducidas).

En caso de insuficiencia renal grave, debe esperarse una acumulación de los metabolitos de ambroxol formados en el hígado.

Ha habido informes de reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) asociadas con el uso de ambroxol. Por lo tanto, en caso de síntomas o signos de una erupción cutánea progresiva (a veces asociada con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe suspender inmediatamente el uso de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** y consultar a un médico.

Si, a pesar de la terapia prescrita, no hay mejoría satisfactoria o incluso empeoramiento de los síntomas, se requiere consejo médico para redefinir la terapia, si es necesario combinándola con otros medicamentos. En caso de dificultad respiratoria aguda o que empeora rápidamente, se debe buscar ayuda médica de inmediato. Exceder significativamente las dosis individuales especificadas en caso de un ataque agudo, pero también la dosis diaria, puede poner en peligro la vida.

Ha habido informes repetidos de un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves de la enfermedad subyacente, incluida la muerte, cuando el asma bronquial se ha tratado con  $\beta_2$ -simpaticomiméticos inhalados durante un largo período de tiempo en dosis altas y excesivas y la terapia antiinflamatoria ha sido inadecuado.

Las relaciones causales aún no se han aclarado adecuadamente. Sin embargo, una terapia antiinflamatoria inadecuada parece jugar un papel decisivo.

El uso de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** puede conducir a resultados positivos en los controles antidopaje. Consulte también la sección “Sobredosis”.

El benzoato de sodio puede aumentar la ictericia (color amarillo de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta las 4 semanas de edad).

Este medicamento debe usarse con precaución en bebés menores de 4 semanas, especialmente si el bebé también está tomando otros medicamentos que contienen propilenglicol o alcohol.

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

5 mL de Jarabe contienen 0,910 g de sorbitol (una fuente de 0,229 g de fructosa, aproximadamente 0,074 BE). Esto corresponde a 14,7 g de sorbitol (3,675 g de fructosa, aproximadamente 1,2 BE) por dosis diaria máxima recomendada. El sorbitol puede causar problemas gastrointestinales y tiene un efecto ligeramente laxante.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 5 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". Es decir, casi "libre de sodio".

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

El efecto de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** puede aumentar durante la terapia simultánea con otros  $\beta_2$ -simpaticomiméticos (además de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**), metilxantinas (por ejemplo, teofilina), anticolinérgicos (como el bromuro de ipratropio) y medicamentos antiinflamatorios (corticosteroides). Los efectos secundarios como taquicardia y arritmias cardíacas pueden ocurrir con mayor frecuencia. Por lo tanto, se requiere una estrecha supervisión médica.

La administración de bloqueadores beta anula el efecto del clenbuterol y puede provocar broncoespasmo grave.

Al igual que con otros  $\beta_2$ -simpaticomiméticos, no se puede descartar un aumento del riesgo de arritmia con la anestesia simultánea con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de Clenbuterol e inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos puede inducir un efecto mejorado de Clenbuterol en el sistema cardiovascular.

El efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos puede reducirse con el tratamiento concomitante. Se debe verificar si es necesario un cambio de dosis del medicamento antidiabético.

La hipopotasemia puede ocurrir con la terapia de dosis alta con **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**. Esto puede verse exacerbado por el uso concomitante de metilxantinas, corticosteroides, diuréticos o glucósidos digitálicos o por hipoxemia concomitante. Se recomienda monitorear el potasio sérico.

El uso combinado de ambroxol clorhidrato con antitusígenos puede resultar en una peligrosa acumulación de secreción debido a la restricción del reflejo de la tos, por lo que la indicación de este tratamiento combinado debe determinarse con especial cuidado.

La administración simultánea de ambroxol y antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) mejora la penetración de los antibióticos en el tejido pulmonar.

#### **ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:**

##### **Embarazo**

En estudios preclínicos, se observaron efectos teratogénicos a dosis excesivamente altas de clenbuterol, muy por encima de la dosis diaria máxima recomendada en humanos (ver sección "Datos preclínicos de seguridad").

El ambroxol atraviesa la placenta. Los estudios preclínicos no revelaron efectos nocivos del ambroxol sobre el embarazo, el parto o el desarrollo embrionario/fetal o postnatal (ver sección "Datos preclínicos de seguridad").

**CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** solo debe recetarse durante el embarazo después de considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. No se recomienda su uso durante los primeros 3 meses de embarazo.

Debido al fuerte efecto inhibitor de las contracciones del principio activo Clenbuterol, **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** solo debe usarse en los últimos días antes del parto después de consultar a un médico.

##### **Lactancia**

Los estudios preclínicos han demostrado que el clenbuterol y el ambroxol se excretan en la leche materna. Si es necesario el tratamiento con **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** durante la lactancia, se debe interrumpir la lactancia.

##### **Fertilidad**

No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para la combinación de clenbuterol y ambroxol, ni para clenbuterol o ambroxol solos.

No hubo evidencia de efectos adversos sobre la fertilidad en estudios preclínicos con clenbuterol o ambroxol solos (ver sección "Datos preclínicos de seguridad").

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA:**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseables como mareos durante el tratamiento con **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** y

que deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas. Si se produce mareo, los pacientes deben evitar actividades potencialmente peligrosas, como conducir u operar maquinaria.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Como todos los medicamentos, **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** puede tener efectos adversos.

Los efectos secundarios de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** se resumen a continuación por clasificación de órganos del sistema. La frecuencia de los efectos secundarios se basa en las siguientes categorías:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raro ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### *Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas y / o de las membranas mucosas, hinchazón facial, dificultad para respirar, aumento de la temperatura con escalofríos, picazón, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, púrpura, trombopenia, nefritis)	Poco frecuentes
Reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico	Muy raras
Dermatitis alérgica de contacto	Muy raras

#### *Enfermedades metabólicas*

Hipopotasemia	Raro
Hiper glucemia	Frecuencia no conocida
Aumento del nivel sanguíneo de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.	Frecuencia no conocida

#### *Enfermedad psiquiátrica*

Inquietud <sup>1</sup>	Frecuentes
Nerviosismo	Frecuentes

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Tremor <sup>1</sup>	Frecuentes
Dolor de cabeza <sup>1</sup>	Frecuentes
Mareo	Poco frecuentes

#### *Enfermedades cardíacas*

Palpitaciones <sup>1</sup>	Frecuentes
Taquicardia	Frecuentes
Arritmia	Poco frecuentes
Disminuye la presión arterial	Poco frecuentes
Molestias pectorales	Muy raro
Extrasístole ventricular	Muy raro

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Sequedad de las vías respiratorias	Muy raro
Rinorrea	Muy raro

### *Desórdenes gastrointestinales*

Náusea	Frecuentes
Vómito	Poco frecuentes
Dispepsia	Poco frecuentes
Dolor abdominal y diarrea	Poco frecuentes
Boca seca	Poco frecuentes
Estreñimiento	Muy raro
Sialorrea	Muy raro

### *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos*

Dolor muscular	Poco frecuentes
Espasmos musculares	Poco frecuentes

### *Trastornos del riñón y del tracto urinario*

Deterioro de la micción	Poco frecuentes
-------------------------	-----------------

<sup>1</sup>Dichos efectos secundarios generalmente desaparecen después de 1 a 2 semanas si se continúa con la terapia.

Además de estos efectos secundarios conocidos de **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe**, se conocen los siguientes efectos secundarios de las monosustancias:

#### **Efectos secundarios de la monoterapia con clenbuterol:**

##### *Enfermedades cardíacas*

Isquemia miocárdica	Frecuencia no conocida
---------------------	------------------------

#### **Efectos secundarios de la monoterapia con ambroxol:**

##### *Trastornos del sistema inmunológico*

Reacciones hipersensibles	Raro
Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, angioedema y prurito.	Frecuencia no conocida

##### *Trastornos del sistema nervioso*

Disgeusia	Frecuencia no conocida
-----------	------------------------

##### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Erupción cutánea	Raro
Urticaria	Raro
Reacciones cutáneas graves (incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda)	Frecuencia no conocida

##### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Hipoestesia de la faringe	Frecuencia no conocida
---------------------------	------------------------

##### *Trastornos gastrointestinales*

Hipoestesia oral	Frecuencia no conocida
------------------	------------------------

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico [farmacovigilancia@elifarma.com](mailto:farmacovigilancia@elifarma.com) o al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT).

**SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:****a) Síntomas de intoxicación***Clenbuterol*

Enrojecimiento de la cara, somnolencia, dolor de cabeza, taquicardia, palpitaciones, arritmias, hipertensión o hipotensión hasta shock, inquietud, dolor torácico, agitación, posiblemente extrasístoles y temblores violentos, especialmente en los dedos, pero también en todo el cuerpo.

Puede ocurrir hiperglucemia.

Se han observado casos fatales y potencialmente mortales, particularmente en el caso de sobredosis de Clenbuterol en el contexto de un uso indebido.

Además, se ha observado acidosis metabólica con sobredosis de clenbuterol.

Los síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas y vómitos pueden ocurrir después de la intoxicación oral.

Se ha observado una reducción dependiente de la dosis de los niveles séricos de potasio con otros medicamentos  $\beta_2$ -adrenérgicos en dosis únicas altas. Se recomiendan controles apropiados en pacientes con hipopotasemia existente (por ejemplo, debido a diuréticos tiazídicos o laxantes).

*Ambroxol*

No se han observado síntomas de intoxicación en el caso de una sobredosis de Ambroxol. Se han informado breves inquietudes y diarrea.

Ambroxol fue bien tolerado cuando se administró por vía parenteral hasta una dosis de 15 mg/kg de peso corporal/día.

En analogía con los estudios preclínicos, las sobredosis extremas pueden provocar un aumento de la salivación, arcadas, vómitos y una caída de la presión arterial.

**b) Tratamiento de intoxicaciones**

El tratamiento después de una sobredosis de  $\beta_2$ -simpaticomiméticos es principalmente sintomático.

El efecto del clenbuterol puede ser antagonizado por bloqueadores de los receptores beta, pero debe tenerse en cuenta el riesgo de desencadenar broncoespasmo grave en pacientes con asma bronquial. Esto también se aplica a los llamados receptores betabloqueantes cardiosselectivos.

Para la monitorización cardíaca, está indicada la monitorización ECG.

En caso de sobredosis oral, se debe considerar el lavado gástrico. El carbón activado y los laxantes pueden tener un efecto beneficioso sobre la absorción no deseada de  $\beta_2$ -simpaticomimético.

**▪ PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:****Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Broncoespasmolíticos/antiasmáticos (simpaticomiméticos,  $\beta_2$ -Adrenérgicos)

**Código ATC:** R03CC

Preparación combinada de un  $\beta_2$ -simpaticomimético selectivo (Clenbuterol) y un fármaco secretor (Ambroxol). Clenbuterol y Ambroxol existen como clorhidratos.

Los principios activos, Clenbuterol y Ambroxol, se complementan en la terapia de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias por su perfil farmacodinámico. El clenbuterol  $\beta_2$ -simpaticomimético alivia los espasmos bronquiales y activa la frecuencia del

latido ciliar del epitelio ciliado. Ambroxol tiene un efecto secretolítico y secretomotor en el área del tracto bronquial. Ambas sustancias activan el sistema de transporte de moco traqueobronquial de diferentes formas, mejoran la apertura del sistema bronquial y por ende la ventilación.

#### *Clorhidrato de Clenbuterol*

Clenbuterol es un simpaticomimético de acción directa con un  $\beta_2$ -selectividad predominante.

Clenbuterol provoca la relajación de los músculos lisos en los bronquios y los vasos sanguíneos y la relajación de los músculos uterinos mediante la estimulación de los  $\beta_2$ -receptores.

Clenbuterol funciona de forma antialérgica al inhibir la liberación de mediadores de los mastocitos. Además, se puede demostrar un aumento del aclaramiento mucociliar en el sistema bronquial. En las aurículas de cobayas aisladas estimuladas eléctricamente, el clenbuterol demostró una reducción dependiente de la concentración en la frecuencia de los latidos del corazón. Estos efectos están mediados por la activación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a la acumulación de monofosfato de 3,5 adenosina cíclico (c-AMP), que a su vez inhibe los elementos contráctiles del músculo liso.

El efecto  $\beta_2$ -simpaticomimético del clenbuterol es un broncoselectivo relativamente fuerte, sus efectos sobre el corazón, como el aumento de la frecuencia cardíaca, el aumento de la contractilidad (efecto inotrópico y cronotrópico positivo) pueden explicarse por las consecuencias indirectas de los efectos vasculares.

En estudios preclínicos con dosis altas, se ha descrito hipertrofia de los músculos estriados para el clenbuterol, al igual que para otros simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

El mecanismo de acción de este efecto aún no ha sido dilucidado. Se discute una reducción en la degradación de proteínas mediada por los receptores beta de los miocitos. La relevancia de estos hallazgos para los humanos no está clara.

El efecto broncoespasmolítico del clorhidrato de clenbuterol oral comienza después de 5 a 20 minutos. La duración de la acción es de hasta 14 horas.

#### *Clorhidrato de ambroxol*

El ambroxol, una bencilamina sustituida, es un metabolito de la bromhexina. Se diferencia de la bromhexina en la ausencia de un grupo metilo y la introducción de un grupo hidroxilo en la posición para-trans del anillo de ciclohexilo.

Ambroxol tiene un efecto secretolítico y secretomotor en el área del tracto bronquial. En estudios preclínicos, aumenta la proporción de secreción bronquial serosa. Reduciendo la viscosidad y activando el epitelio ciliado, se debe promover la evacuación de la mucosidad.

Ambroxol activa el sistema surfactante al atacar directamente los neumocitos tipo 2 en los alvéolos y las células claras en las vías respiratorias pequeñas. Promueve la formación y excreción de material tensioactivo en las áreas alveolares y bronquiales de los pulmones fetales y adultos. Estos efectos se han demostrado en cultivos celulares e in vivo en varias especies.

En promedio, el efecto ocurre después de 30 minutos de la administración oral y dura de 6 a 12 horas, dependiendo de la cantidad de la dosis única.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### *Clorhidrato de Clenbuterol*

Clenbuterol se absorbe rápida y completamente después de la administración oral e inhalatoria. La vida media de invasión es de aproximadamente 60 minutos. Después de una dosis oral única, la concentración plasmática máxima se alcanza después de 120 - 180 minutos.

Con una dosificación constante, se alcanza un estado estacionario de las concentraciones plasmáticas después de cuatro días de tratamiento. Con una dosis inicial más alta, el nivel plasmático correspondiente se alcanza antes. La cinética es dosis-lineal, por lo que se pueden descartar efectos de acumulación incalculables.

Clenbuterol cruza la barrera placentaria en humanos y animales. Durante los ensayos clínicos con clenbuterol como tocolítico en el plasma infantil, se midió el 67% de la concentración en el plasma materno inmediatamente después del nacimiento.

Clenbuterol se acumula en la leche materna hasta aproximadamente el doble de la concentración plasmática materna (animal).

La biodisponibilidad de todas las formas farmacéuticas orales es del 100% (animal).

Clenbuterol se excreta principalmente en la orina en forma inalterada. La eliminación del plasma es bifásica, con una fase de eliminación rápida (vida media de 60 minutos) y lenta (vida media de 34 horas).

#### *Clorhidrato de ambroxol*

El ambroxol se absorbe casi por completo después de la administración oral. El  $T_{m\acute{a}x}$  después de la administración oral es de 1 - 3 horas. El ambroxol alcanza una concentración mayor en el tejido pulmonar que en el plasma cuando se administra por vía parenteral.

La biodisponibilidad absoluta de ambroxol tras la administración oral es de alrededor del 80 %; se reduce en aproximadamente 1/3 a través del metabolismo de primer paso. Se forman metabolitos que pasan a través de los riñones (por ejemplo, ácido dibromoantranílico, glucurónidos).

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 85 % (80 - 90 %). La vida media plasmática terminal es de 7 a 12 horas. La vida media plasmática de la suma de ambroxol y sus metabolitos es de aproximadamente 22 horas.

Ambroxol atraviesa el líquido cefalorraquídeo y la placenta y pasa a la leche materna.

Alrededor del 90 % de la excreción es renal en forma de metabolitos formados en el hígado. Menos del 10 % de la excreción renal es atribuible al ambroxol inalterado. Debido a la alta unión a proteínas y al alto volumen de distribución, así como a la lenta redistribución de los tejidos a la sangre, no se espera una eliminación significativa de ambroxol por diálisis o diuresis forzada.

En la enfermedad hepática grave, el aclaramiento de ambroxol se reduce en un 20 - 40%. En caso de insuficiencia renal grave, la vida media de eliminación de los metabolitos de ambroxol se prolonga.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### **Clorhidrato de Clenbuterol**

###### *a) Toxicidad aguda*

La  $DL_{50}$  es de 13 mg / kg de peso corporal (cobayas, i.v.) y 800 mg / kg de peso corporal (perro, p.o.), muy por encima de las dosis únicas terapéuticas.

###### *b) Toxicidad crónica*

En estudios a largo plazo, se observaron después de la administración oral crónica en ratas de una dosis de 1 mg/kg/día (26 semanas) y en perros a partir de una dosis de 0,1 mg/kg/día (52 semanas) necrosis miocárdica isquémica pequeña o cicatrización observada en el músculo papilar más pequeño del ventrículo izquierdo, también un aumento en el peso del corazón.

Cuando se inhalaban dosis altas (dosis sin efecto: 0,16 mg/kg de peso corporal), también se observó necrosis miocárdica focal en ratas, como se describió en perros después de la administración oral.

Las lesiones miocárdicas se consideran efectos de categoría de los agonistas beta, causados principalmente por la disminución de la perfusión de oxígeno debido a la taquicardia refleja.

Las dosis aplicadas aquí fueron más de 1000 veces más altas que las dosis que provocaron necrosis miocárdica en perros después de la administración oral. En contraste con esto, la inhalación crónica, incluso en dosis altas, no provocó ninguna intoxicación en los monos.

###### *c) Potencial tumorigénico y mutagénico*

Los estudios de mutagenicidad (prueba AMES, prueba de micronúcleos, prueba V79 [HGPRT]) y estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones a dosis de hasta 25 mg/kg de peso corporal no dieron indicios de riesgo mutagénico, tumorigénico o carcinogénico. La única excepción a

esto fueron los leiomiomas mesováricos en ratas Sprague-Dawley. La aparición de este tumor después de la exposición a los agonistas beta está bien documentada en cepas de ratas individuales y no se toma como una indicación de un mayor riesgo para los seres humanos.

*d) Toxicología reproductiva*

En estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal y 0,3 mg/kg de peso corporal p.o. y 0,078 mg/kg de peso corporal y 0,3 mg/kg de peso corporal para inhalación, no hubo evidencia de un potencial teratogénico u otro potencial embriotóxico del clenbuterol. En ratas, las dosis de 0,015 mg/kg/día no afectaron la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni el desarrollo peri o posnatal.

Se produjeron efectos teratogénicos y tóxicos para la madre, el feto y el embrión en cepas animales experimentales individuales en conejos y ratas a dosis excesivamente altas de más de 10 mg/kg/día. Estos excedieron la dosis diaria máxima recomendada de 0,06 mg para humanos por un factor de más de 1000 veces (basado en dosis en mg/m<sup>2</sup> para animales y humanos).

Se observaron efectos teratogénicos (NOAEL) en ratas y conejos a 135 y 270 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (mg/m<sup>2</sup> en humanos y animales), respectivamente. Se consideran un efecto de clase de los agonistas beta (por ejemplo, síndrome vertebral costal).

**Clorhidrato de ambroxol**

*a) Toxicidad aguda*

Los estudios preclínicos de toxicidad aguda no han revelado ninguna sensibilidad particular.

*b) Toxicidad crónica*

Los estudios preclínicos sobre toxicidad crónica no mostraron cambios relacionados con la sustancia.

Dosis orales de 50 mg/kg/día (ratas; 52 y 78 semanas) y 50 mg/kg/día (perros; 52 semanas) se determinaron como el NOAEL para ambroxol.

No se encontraron órganos diana toxicológicos.

*c) Potencial tumorigénico y mutagénico*

Los estudios preclínicos a largo plazo en ratones y ratas no mostraron ninguna evidencia de potencial tumorigénico o carcinogénico del ambroxol hasta una dosis de 800 o 1000 mg/kg/día.

Ambroxol no se ha sometido a pruebas extensivas de mutagenicidad; investigaciones previas fueron negativas.

*d) Toxicología reproductiva*

Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no dieron indicios de un potencial teratogénico hasta una dosis de 3 g/kg de peso corporal o 200 mg/kg de peso corporal.

El desarrollo perinatal y posnatal de las ratas solo se vio afectado por encima de una dosis de 500 mg/kg de peso corporal. No se observaron trastornos de la fertilidad en ratas hasta una dosis de 1,5 g/kg de peso corporal.

Se determinó un NOAEL de 50 mg/kg/día sobre la base de un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal. Una dosis de 500 mg/kg/día fue levemente tóxica para la madre y las crías (disminución del desarrollo del peso corporal y camadas más pequeñas).

**Toxicidad combinada**

Todos los estudios de toxicidad con la combinación se realizaron utilizando una proporción de ambroxol a clenbuterol de 1500:1. Debido a esta proporción, las dosis de clenbuterol en estos estudios fueron significativamente más bajas que en los estudios de clenbuterol solo. En consecuencia, los efectos observados en los respectivos estudios de combinación fueron causados predominantemente por ambroxol.

*a) Toxicidad aguda*

Los valores de LD<sub>50</sub> oral de la combinación fueron 7746 y 1000 - 1250 mg/kg en ratas y perros, respectivamente.

Las pruebas de la combinación de ambroxol y clenbuterol después de la administración única y repetida a ratas y perros no produjeron hallazgos toxicológicos en ratas. En el perro, a la dosis alta de 250 mg/kg de peso corporal, se observaron trastornos del sistema nervioso central, similares a los encontrados con la aplicación de ambroxol. A esta dosis, también se encontraron focos de fibrosis en el miocardio en el músculo cardíaco de animales individuales como resultado del aumento en la frecuencia cardíaca causado por el contenido de clenbuterol.

Los estudios muestran que la combinación de Ambroxol y Clenbuterol no produce efectos tóxicos sinérgicos. La combinación se tolera tan bien como los dos componentes individuales.

*b) Toxicidad crónica*

En estudios de toxicidad oral crónica de la combinación durante 13 semanas, la combinación fue bien tolerada en ratas y perros hasta una dosis de 450 o 50 mg/kg/día (NOAEL).

*c) Toxicología reproductiva*

No se han realizado estudios reproductivos o de carcinogenicidad para la combinación.

*d) Potencial tumorigénico y mutagénico*

La prueba de micronúcleos de ratón fue negativa para la combinación. Varios ensayos de genotoxicidad fueron negativos para Clenbuterol y Ambroxol.

▪ **DATOS FARMACÉUTICOS:**

**LISTA DE EXCIPIENTES:**

Acido tartárico, benzoato de sodio, hidroxietilcelulosa, sorbitol al 70% solución no cristalizable, glicerina, propilenglicol, sacarina sódica, sucralosa, esencia de frambuesa, agua purificada.

**INCOMPATIBILIDADES:**

No aplica.

**TIEMPO DE VIDA ÚTIL:**

No utilizar **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** después de la fecha de caducidad indicada en el envase, la cual corresponde al último día del mes señalado.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:**

Mantener **CLENBUVENT EXPECTORANTE Jarabe** fuera del alcance de los niños.  
Conservar a no más de 30°C.

**PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O LOS RESTOS DERIVADOS DEL MISMO:**

La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

**FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA:**

Junio 2023.



Laboratorios Elifarma S.A.  
Av. Separadora Industrial N° 1823 - Ate, Lima - Perú  
Central: +511 4363699  
[www.elifarma.com](http://www.elifarma.com)