

FICHA TÉCNICA

SALBUTRAL AC 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión (Salbutamol + Bromuro de Ipratropio)

a) NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SALBUTRAL AC 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión.
(Salbutamol 100 mcg + Bromuro de Ipratropio 20 mcg / dosis)

b) COMPOSICIÓN CUALITATIVA-CUANTITATIVA:

Cada dosis contiene:

- Principios activos:

Sulfato de Salbutamol	120 mcg
(Equivalente a Salbutamol base	100 mcg)
Bromuro de ipratropio monohidrato	21 mcg
(Equivalente a Ipratropio Bromuro	20 mcg)

- Excipientes:

Etanol absoluto, Ácido oleico, Ácido cítrico, Agua purificada y HFA 134 A c.s.

c) INFORMACIÓN CLÍNICA:

c.1 Indicaciones terapéuticas:

SALBUTRAL AC está indicado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que usan un broncodilatador en aerosol de forma regular, que siguen teniendo evidencia de broncoespasmo y que requieren un segundo broncodilatador.

c.2 Dosis y Vía de administración:

La dosis del SALBUTRAL AC es de dos inhalaciones, cuatro veces al día. Los pacientes pueden tomar inhalaciones adicionales según sea necesario, sin embargo, el número total de inhalaciones no debe exceder de 12 en 24 horas. La seguridad y eficacia de dosis adicionales de SALBUTRAL AC más allá de 12 inhalaciones en 24 horas no se han estudiado. Además, la seguridad y la eficacia de dosis extras de ipratropio o salbutamol en adición a las dosis recomendadas de SALBUTRAL AC no se han estudiado. Se recomienda un "disparo de prueba" tres veces antes de usarlo por primera vez y en los casos en que el aerosol no se ha utilizado durante más de 24 horas. **Evite rociar en los ojos.**

c.3 Contraindicaciones:

- en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la lecitina de soja o productos alimenticios relacionados, como la soja y el maní.
- en pacientes con hipersensibilidad a cualquier otro componente del producto o a la atropina o sus derivados.

c.4 Advertencias y precauciones:

Advertencias:

1. **Broncoespasmo paradójico:** SALBUTRAL AC puede producir broncoespasmo paradójico que puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, la administración debe interrumpirse inmediatamente y la terapia alternativa instituida. Se debe reconocer que el broncoespasmo paradójico, cuando se asocia con formulaciones inhaladas, se produce con frecuencia con el primer uso de un nuevo frasco.
2. **Efecto cardiovascular:** El sulfato de salbutamol contenido en SALBUTRAL AC, como otros agonistas beta-adrenérgicos, puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que puede ser medido por la frecuencia del pulso, presión arterial y/o síntomas. Si se presentan estos síntomas, la suspensión del fármaco puede ser indicada. Existe alguna evidencia de datos posteriores a la comercialización y de literatura publicada de casos raros de isquemia miocárdica asociada con salbutamol. Además, se han reportado agentes beta-adrenérgicos que producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y la depresión del segmento ST. Por lo tanto, SALBUTRAL AC debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.
3. **No exceda la dosis recomendada:** Se han reportado muertes en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados en pacientes con asma. La causa exacta de la muerte es desconocida, pero se sospecha de un paro cardíaco después de un acontecimiento inesperado de una crisis asmática aguda grave y posterior hipoxia.
4. **Reacciones de hipersensibilidad inmediata:** reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir después de la administración de bromuro de ipratropio o sulfato de salbutamol, que se demuestra por urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo, anafilaxia y edema orofaríngeo.

FICHA TÉCNICA

Si se produce una reacción de este tipo, la terapia con SALBUTRAL AC debe ser detenida de inmediato y el tratamiento alternativo debe ser considerado.

Precauciones:

1. **Efectos observados con drogas anticolinérgicos:** SALBUTRAL AC contiene bromuro de ipratropio que puede incrementar la presión intraocular, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Bromuro de ipratropio puede causar retención urinaria, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical.
2. **Efectos observados con drogas simpaticomiméticos:** Preparaciones que contienen aminas simpaticomiméticas, tales como sulfato de salbutamol, se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, hipertiroidismo o diabetes mellitus, y en pacientes que responden de forma inusual a las aminas simpaticomiméticas. Los agentes beta-adrenérgicos también pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes (posiblemente a través de la derivación intracelular), que tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. La disminución en el potasio sérico suele ser transitoria, que no requiere suplementación.
3. **Uso en insuficiencia hepática o renal:** SALBUTRAL AC no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Debe utilizarse con precaución en estas poblaciones de pacientes.

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

c.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones medicamentosas:

Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión se ha utilizado de forma concomitante con otros fármacos, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y esteroides orales e inhalados, de uso común en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Con la excepción de salbutamol, no existen estudios formales que evalúen plenamente los efectos de la interacción de Salbutamol + Ipratropio Bromuro 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión y estos medicamentos con respecto a la seguridad y la eficacia.

Agentes anticolinérgicos: Hay potencial para una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos utilizados concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda evitar la administración conjunta de SALBUTRAL AC con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos.

Agentes beta-adrenérgicos: Se recomienda precaución en la administración conjunta de SALBUTRAL AC y otros agentes simpaticomiméticos, debido al mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Agentes bloqueantes de los beta-receptores y salbutamol se inhiben entre sí. Los agentes bloqueantes de los beta-receptores debe utilizarse con precaución en pacientes con vías respiratorias hiperreactivas.

Diuréticos: Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que puedan resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser agudamente agravadas por los beta-agonistas, en especial, cuando se excede la dosis recomendada del beta-agonista. Aunque el significado clínico de estos efectos no se conoce, se recomienda precaución en la administración conjunta de medicamentos que contienen beta-agonistas, como SALBUTRAL AC, con diuréticos no ahorradores de potasio. Considere la posibilidad de monitorear los niveles de potasio.

Inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos: SALBUTRAL AC debe administrarse con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, o dentro de dos semanas después de retirar dichos agentes debido a que la acción del salbutamol sobre el sistema cardiovascular puede ser potenciada. Considerar terapia alternativa en pacientes que toman MAO o antidepresivos tricíclicos.

c.6 Administración durante el embarazo y lactancia:

Embarazo:

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría C.

No existen estudios adecuados ni bien controlados de Salbutamol + Ipratropio Bromuro 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión, bromuro de ipratropio o sulfato de salbutamol, en mujeres embarazadas. El ipratropio se absorbe sistémicamente de forma insignificante tras la inhalación oral; por lo tanto, no se espera que el uso materno resulte en exposición fetal al medicamento [ver propiedades farmacocinéticas].

FICHA TÉCNICA

La literatura publicada, incluidos estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos, a lo largo de varias décadas, no ha identificado un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o desenlaces maternos o fetales adversos con el bromuro de ipratropio. Los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados y reportes de casos post-comercialización de desenlaces del embarazo tras el uso de salbutamol inhalado no demuestran consistentemente un riesgo de defectos congénitos mayores o aborto espontáneo. Existen consideraciones clínicas con el uso de Salbutamol + Ipratropio Bromuro en mujeres embarazadas [ver Consideraciones clínicas]. No se han realizado estudios de reproducción animal con Salbutamol + Ipratropio Bromuro; sin embargo, se dispone de estudios en animales con sus componentes individuales, bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol.

Con base en estudios de reproducción por vía oral, no se observó evidencia de alteraciones estructurales cuando se administró bromuro de ipratropio a ratones, ratas y conejos preñados durante la organogénesis a dosis aproximadamente 340, 68,000 y 17,000 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada por inhalación en humanos adultos (MRHDID) sobre la base de mg/m².

Cuando se administró salbutamol a ratones preñados durante la organogénesis, hubo evidencia de paladar hendido a dosis aproximadamente equivalentes a la dosis diaria máxima recomendada por inhalación en humanos (MRHDID) [ver Datos en animales].

Se desconoce el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo basal de defecto congénito, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general, el riesgo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas:

Parto y nacimiento:

Debido a la posibilidad de interferencia de los beta-agonistas con la contractilidad uterina, el uso de SALBUTRAL AC para el tratamiento de la EPOC durante el parto debe restringirse a aquellos pacientes en los que los beneficios superan claramente a los riesgos. Se han reportado reacciones adversas graves, incluido edema pulmonar, durante o después del tratamiento del trabajo de parto prematuro con agonistas beta2, incluido el salbutamol.

Datos en animales:

Bromuro de ipratropio:

En estudios de reproducción animal, la administración oral y por inhalación de bromuro de ipratropio a ratones, ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis no mostró evidencia de alteraciones estructurales fetales. La dosis de ipratropio en los estudios orales en ratones, ratas y conejos fue de hasta aproximadamente 340, 68 000 y 17 000 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada por inhalación en humanos (MRHDID) en adultos (sobre la base de mg/m², a dosis maternas en cada especie de 10, 1 000 y 125 mg/kg/día, respectivamente). La dosis de ipratropio en los estudios por inhalación en ratas y conejos fue de hasta aproximadamente 100 y 240 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a dosis maternas de 1,5 y 1,8 mg/kg/día, respectivamente). Se observó embriotoxicidad como aumento de la resorción en ratas a dosis orales de aproximadamente 6 100 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a dosis maternas de 90 mg/kg/día y superiores). Este efecto no se considera relevante para el uso en humanos debido a las dosis elevadas a las que se observó y a la diferencia en la vía de administración.

Salbutamol:

En un estudio de reproducción en ratones, el sulfato de salbutamol administrado por vía subcutánea produjo formación de paladar hendido en 5 de 111 (4,5%) fetos a una dosis aproximadamente equivalente a la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a una dosis materna de 0,25 mg/kg/día) y en 10 de 108 (9,3%) fetos a aproximadamente 14 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a una dosis materna de 2,5 mg/kg/día). No se observaron efectos similares a dosis aproximadamente menores que la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a una dosis materna de 0,025 mg/kg/día). El paladar hendido también se presentó en 22 de 72 (30,5%) fetos de hembras tratadas con isoproterenol 2,5 mg/kg/día (control positivo).

En un estudio de reproducción en conejos, el sulfato de salbutamol administrado por vía oral indujo craneosquisis en 7 de 19 (37%) fetos a aproximadamente 1 100 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m², a una dosis materna de 50 mg/kg/día).

En un estudio de reproducción en ratas, una formulación de sulfato de salbutamol/HFA-134a administrada por inhalación no produjo ningún efecto teratogénico a exposiciones aproximadamente 80 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m², a una dosis materna de 10,5 mg/kg). Un estudio en el que se administró a ratas preñadas

FICHA TÉCNICA

sulfato de salbutamol radiomarcado demostró que el material relacionado con el medicamento se transfiere de la circulación materna al feto.

Lactancia:

Se desconoce si los componentes de SALBUTRAL AC (bromuro de ipratropio o sulfato de salbutamol) se excretan en la leche humana.

Bromuro de ipratropio

Debido a que los cationes cuaternarios insolubles en lípidos pasan a la leche materna, se debe tener precaución cuando SALBUTRAL AC se administra a una madre lactante.

Salbutamol

Debido al potencial de tumorigenicidad demostrado de salbutamol en estudios con animales, debe tomarse una decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

c.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:

Dado que SALBUTRAL AC puede provocar mareos, trastornos de la acomodación, midriasis y visión borrosa, se debe advertir a los pacientes que eviten realizar actividades que requieran equilibrio y agudeza visual, como conducir un automóvil o manejar electrodomésticos o maquinaria.

c.8 Reacciones adversas:

El uso de salbutamol, un agonista beta2 adrenérgico, puede estar asociado con lo siguiente:

- Broncoespasmo paradójico [ver Advertencias]
- Efectos cardiovasculares [ver Advertencias]
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia [ver Contraindicaciones y Advertencias]
- Hipocalcemia [Advertencias]

El salbutamol es un componente de SALBUTRAL AC 20mcg+100mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión.

El uso de bromuro de ipratropio, un anticolinérgico, puede provocar lo siguiente:

- Efectos oculares [ver Advertencias]
- Retención urinaria [ver Advertencias]

El bromuro de ipratropio es un componente de SALBUTRAL AC 20mcg+100mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión.

Información sobre reacciones adversas en relación con SALBUTRAL AC se deriva a partir de dos ensayos clínicos controlados de 12 semanas (N= 358 para Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión) como se ve en la Tabla 1.

Tabla 1. Todos los Eventos Adversos (en porcentajes), de dos estudios doble ciego grandes, paralelos, de 12 semanas de pacientes con EPOC*

	Salbutamol** + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 358	Bromuro de ipratropio 20 mcg/dosis 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 362	Salbutamol** 100 mcg/dosis 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 347
Cuerpo como un todo-Trastornos generales			
Dolor de cabeza	5,6	3,9	6,6
Dolor	2,5	1,9	1,2
Influenza	1,4	2,2	2,9
Dolor en el pecho	0,3	1,4	2,9
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	2,0	2,5	2,6
Trastornos del sistema respiratorio (inferior)			
Bronquitis	12,3	12,4	17,9
Disnea	4,5	3,9	4,0

FICHA TÉCNICA

	Salbutamol** + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 358	Bromuro de ipratropio 20 mcg/dosis 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 362	Salbutamol** 100 mcg/dosis 2 inhalaciones, cuatro veces al día N = 347
Tos	4,2	2,8	2,6
Desórdenes respiratorios	2,5	1,7	2,3
Neumonía	1,4	2,5	0,6
Broncoespasmo	0,3	3,9	1,7
Trastornos del sistema respiratorio (superior)			
Infección del tracto respiratorio superior	10,9	12,7	13,0
Faringitis	2,2	3,3	2,3
Sinusitis	2,3	1,9	0,9
Rinitis	1,1	2,5	2,3

* Todos los eventos adversos, independientemente de la relación con los fármacos, reportados por dos por ciento o más de los pacientes en uno o más grupos de tratamiento en los ensayos clínicos controlados de 12 semanas.

** Como sulfato.

Otras reacciones adversas reportadas, en menos de dos por ciento de los pacientes en el grupo de tratamiento de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión incluyen edema, fatiga, hipertensión, mareos, nerviosismo, parestesia, temblor, disfonía, insomnio, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, arritmia, palpitaciones, taquicardia, artralgia, angina de pecho, aumento del esputo, alteración del gusto e infección del tracto urinario/disuria.

Reacciones de tipo alérgico, tales como, reacciones cutáneas (erupción, prurito y urticaria, incluyendo urticaria gigante), angioedema (incluyendo el de la lengua, los labios y la cara), laringoespasmo y reacciones anafilácticas, se han reportado con Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión, con reexposición positiva en algunos casos. Muchos de estos pacientes tenían un historial de alergias a otros fármacos y/o alimentos, incluida la soja (véase Contraindicaciones).

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Trastornos oculares: glaucoma, visión borrosa, midriasis, hiperemia conjuntival, visión de halos, trastorno de la acomodación, irritación ocular y edema corneal.
- Trastornos gastrointestinales: trastorno de la motilidad gastrointestinal, resequead de secreciones, estomatitis y edema bucal.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.
- Investigaciones: aumento de la presión intraocular, disminución de la presión arterial diastólica y aumento de la presión arterial sistólica.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular.
- Trastornos psiquiátricos: estimulación del SNC, trastorno mental.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: irritación de garganta, broncoespasmo paradójico, sibilancias, congestión nasal y edema faríngeo.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, hiperhidrosis y reacción cutánea. Trastornos urinarios: retención urinaria.
- Trastornos cardíacos: isquemia miocárdica.

También se han reportado reacciones de tipo alérgico tales como reacciones cutáneas que incluyen erupción, prurito y urticaria (incluida la urticaria gigante), angioedema, incluido el de lengua, labios y cara, laringoespasmo y reacción anafiláctica con Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión, con reexposición positiva en algunos casos [ver Advertencias y Precauciones].

En un estudio controlado con placebo de 5 años, se presentaron hospitalizaciones por taquicardia supraventricular y/o fibrilación auricular con una tasa de incidencia del 0.5% en pacientes con EPOC que recibieron bromuro de

FICHA TÉCNICA

ipratropio Aerosol para inhalación propeldido por CFC.

Se ha reportado acidosis metabólica con el uso de productos que contienen salbutamol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud o pacientes a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra> y/o teléfono o correo electrónico del titular del registro sanitario:

- Teléfono: 0800 74074
- Correo: farmacovigilancia@dympharmaperu.com

c.9 Sobredosis y tratamiento:

Se espera que los efectos de la sobredosis estén relacionados, principalmente, con el sulfato de salbutamol. Sobredosificación aguda con bromuro de ipratropio por inhalación es poco probable, ya que el bromuro de ipratropio no es bien absorbido sistémicamente después de la administración por inhalación u oral. Las dosis letales medias orales de bromuro de ipratropio fueron mayores que 1 001 mg/kg en ratones (aproximadamente 19 000 veces la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en adultos, en mg/m²), 1 663 mg/kg en ratas (aproximadamente 62 000 veces la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en adultos, en mg/m²) y 400 mg/kg en perros (aproximadamente 50 000 veces la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en adultos, en mg/m²). Mientras que la dosis letal media oral de sulfato de salbutamol en ratones y ratas fue mayor que 2 000 mg/kg (aproximadamente 6 600 y 13 000 veces, respectivamente, la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en adultos, en mg/m²), la dosis letal media por inhalación no se pudo determinar. Las manifestaciones de la sobredosis con salbutamol pueden incluir dolor anginoso, hipertensión, hipopotasemia, taquicardia con velocidades de hasta 200 latidos por minuto, acidosis metabólica y exageración de los efectos farmacológicos que figuran en "Reacciones Adversas". Al igual que con todos los medicamentos simpaticomiméticos en aerosoles MDI, el paro cardíaco e incluso la muerte pueden estar asociados con el abuso. El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de SALBUTRAL AC junto con el establecimiento de la terapia médica y de soporte apropiada. La diálisis no es un tratamiento adecuado para la sobredosificación de Salbutamol Aerosol para Inhalación. El uso juicioso de un bloqueador de los receptores beta cardiovasculares, como el tartrato de metoprolol, puede ser indicado.

d) PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

d.1 Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacológico: Adrenérgicos, inhalatorios.

Código ATC: R03AL02

Mecanismo de acción

SALBUTRAL AC es una combinación de un broncodilatador anticolinérgico, bromuro de ipratropio, y de un broncodilatador beta2-adrenérgico, sulfato de salbutamol. Los mecanismos de acción que se describen a continuación para los componentes individuales se aplican a SALBUTRAL AC 100mcg+20mcg /dosis Suspensión para inhalación en envase a presión. Las dos clases de medicamentos (un anticolinérgico y un agonista beta2 adrenérgico) son broncodilatadores. La administración simultánea de un anticolinérgico (bromuro de ipratropio) y un simpaticomimético beta2 (sulfato de salbutamol) está diseñado para producir un mayor efecto broncodilatador que cuando cualquiera de los fármacos se utiliza solo en la dosis recomendada. Es probable que la eficacia de SALBUTRAL AC 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión se deba a un efecto local en los receptores muscarínicos y beta2 adrenérgicos en el pulmón.

Bromuro de ipratropio

El bromuro de ipratropio es un agente anticolinérgico (parasimpaticolítico) que, con base en estudios en animales, parece inhibir los reflejos mediados por el nervio vago, antagonizando la acción de la acetilcolina, el agente transmisor liberado en las uniones neuromusculares en el pulmón. Los anticolinérgicos impiden el aumento de Ca⁺⁺ en la concentración intracelular, que es causada por la interacción de la acetilcolina con los receptores muscarínicos en el músculo liso bronquial.

Sulfato de salbutamol

Los estudios in vitro y los estudios de farmacología in vivo han demostrado que el sulfato de salbutamol tiene un efecto preferencial sobre los receptores beta2-adrenérgicos en comparación con el isoproterenol. Si bien se reconoce que los receptores beta2-adrenérgicos son los receptores predominantes en el músculo liso bronquial,

FICHA TÉCNICA

los datos recientes indican que existe una población de receptores beta2 en el corazón humano que comprenden entre 10% y 50% de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. La función precisa de estos receptores, sin embargo, todavía no está establecida (ver Advertencias).

La activación de los receptores beta2-adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias conduce a la activación de la adenilato ciclasa y a un aumento en la concentración intracelular de adenosin monofosfato-3',5' cíclico (AMP cíclico). Este aumento de AMP cíclico conduce a la activación de la proteína quinasa A, que inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye las concentraciones intracelulares de calcio iónico, lo que resulta en la relajación. El salbutamol relaja los músculos lisos de todas las vías respiratorias, de la tráquea a los bronquiolos terminales. El salbutamol actúa como un antagonista funcional para relajar las vías respiratorias, independientemente del espasmógeno involucrado, protegiendo así contra todos los desafíos broncoconstrictores. El aumento de las concentraciones de AMP cíclico también se asocia con la inhibición de la liberación de mediadores de los mastocitos en las vías respiratorias.

El sulfato de salbutamol ha demostrado, en la mayoría de los ensayos clínicos, tener más efecto de relajación del músculo liso bronquial que isoproterenol a dosis comparables, mientras que produce menos efectos cardiovasculares. Sin embargo, todos los fármacos beta-adrenérgicos, incluyendo sulfato de salbutamol, pueden producir un efecto cardiovascular significativo en algunos pacientes (ver Precauciones).

Efectos farmacodinámicos

Bromuro de ipratropio

Efectos cardiovasculares

A las dosis recomendadas, el bromuro de ipratropio no produce cambios clínicamente significativos en la frecuencia del pulso o la presión arterial.

Efectos oculares

En estudios sin control positivo, el bromuro de ipratropio no alteró el tamaño de la pupila, la acomodación ni la agudeza visual.

Aclaramiento mucociliar y secreciones respiratorias

Los estudios clínicos controlados han demostrado que el bromuro de ipratropio no altera el aclaramiento mucociliar ni el volumen o la viscosidad de las secreciones respiratorias.

Sulfato de salbutamol

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos controlados y otras experiencias clínicas han demostrado que el salbutamol inhalado, al igual que otros medicamentos agonistas beta-adrenérgicos, puede producir un efecto cardiovascular significativo en algunos pacientes, medido por la frecuencia del pulso, la presión arterial, los síntomas y/o los cambios electrocardiográficos.

Estudios clínicos

En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, activo-controlados, de 12 semanas, se evaluó en 1067 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la eficacia broncodilatadora de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión (358 pacientes) en comparación con sus componentes, bromuro de ipratropio (362 pacientes) y sulfato de salbutamol (347 pacientes).

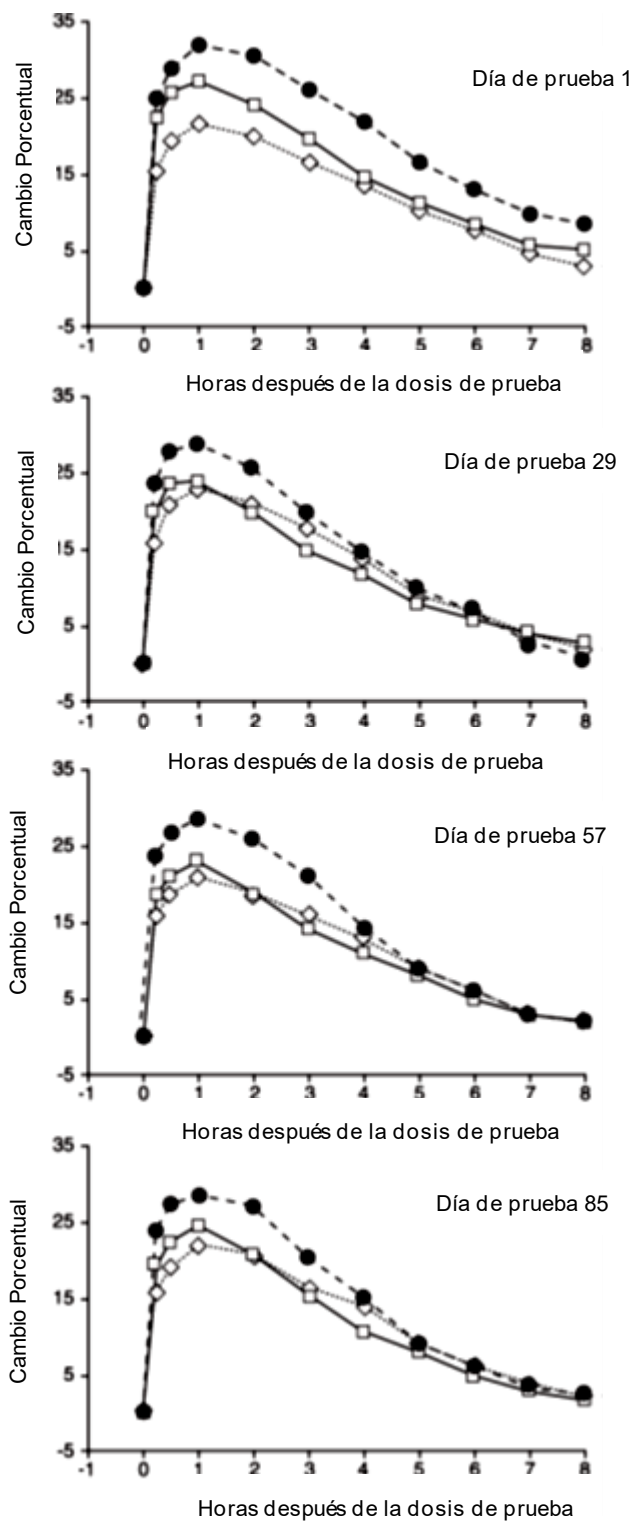
Las mediciones seriadas de FEV1 (mostradas como un cambio porcentual respecto al valor basal del día de prueba) demostraron que Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión produjo una mejoría significativamente mayor en la función pulmonar que el bromuro de ipratropio o el sulfato de salbutamol administrados por separado. El tiempo medio hasta el inicio de un aumento del 15% en el FEV1 fue de 15 minutos, y el tiempo medio hasta el FEV1 máximo fue de una hora, tanto para Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión como para sus componentes. La duración media del efecto, medida por el FEV1, fue de 4 a 5 horas para Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión, en comparación con 4 horas para el bromuro de ipratropio y 3 horas para el sulfato de salbutamol.

Estos estudios demostraron que cada componente de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión (bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol) contribuyó a la mejoría en la función pulmonar producida por la combinación, especialmente durante las primeras 4 a 5 horas después de la dosis, y que Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión fue significativamente más eficaz que el bromuro de ipratropio o el sulfato de salbutamol administrados solos.

FICHA TÉCNICA

En los 2 estudios controlados de 12 semanas, Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión no produjo ningún cambio en los parámetros de eficacia secundarios, incluidos los puntajes de síntomas, las evaluaciones globales del médico y el PEFr matutino, todos los cuales fueron monitoreados a lo largo del período del estudio.

Cambio Porcentual en la Media Ajustada^a del FEV1 respecto al Valor Basal del Día de Prueba — Análisis del Endpoint del Conjunto de Datos Evaluable:



- Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión (n=347)

FICHA TÉCNICA

- ◇ Ipratropio (n=355)
- Salbutamol (n=331)
- ^a Ajustado por el FEV1 basal del día de prueba, el centro, y la interacción tratamiento-por-centro

d.2 Propiedades farmacocinéticas:

Bromuro de ipratropio

Gran parte de la dosis administrada se ingiere, como demuestran los estudios de excreción fecal. El bromuro de ipratropio es una amina cuaternaria. No se absorbe fácilmente en la circulación sistémica, ni desde la superficie del pulmón ni desde el tracto gastrointestinal, como lo confirman los estudios de excreción renal y de concentración sanguínea. Los niveles plasmáticos de bromuro de ipratropio estuvieron por debajo del límite de sensibilidad del ensayo de 100 pg/mL.

La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas después de la inhalación o administración intravenosa. El bromuro de ipratropio se une mínimamente (0 a 9% *in vitro*) a la albúmina plasmática y a la glucoproteína ácida $\alpha 1$. Se metaboliza parcialmente a productos de hidrólisis de ésteres inactivos. Después de la administración intravenosa, aproximadamente la mitad de la dosis se excreta sin cambios en la orina. Los estudios autorradiográficos en ratas han demostrado que el bromuro de ipratropio no penetra la barrera hematoencefálica.

Sulfato de salbutamol

El salbutamol actúa durante más tiempo que el isoproterenol en la mayoría de los pacientes porque no es un sustrato para los procesos de captación celular de las catecolaminas ni para el metabolismo por la catecol-O-metiltransferasa. En cambio, el fármaco se metaboliza por conjugación a 4'-O-sulfato de salbutamol.

En un estudio farmacocinético en 12 voluntarios varones sanos, de dos inhalaciones de sulfato de salbutamol, dosis de 103 mcg por inhalación a través de la boquilla, se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de salbutamol que oscilaron entre 419 y 802 pg/ml (media 599 ± 122 pg/ml) dentro de las tres horas posteriores a la administración. Después de esta administración de dosis única, el $30,8 \pm 10,2\%$ de la dosis estimada de la boquilla se excretó sin cambios en la orina de 24 horas. Dado que sulfato de salbutamol se absorbe rápida y completamente, este estudio no pudo distinguir entre la absorción pulmonar y gastrointestinal.

Se estudió la farmacocinética intravenosa del salbutamol en un grupo comparable de 16 voluntarios varones sanos. La semivida terminal media después de una infusión de 30 minutos de 1,5 mg fue de 3,9 horas con un aclaramiento medio de 439 ml/min/1,73 m².

Los estudios intravenosos con salbutamol en ratas demostraron que el salbutamol atravesó la barrera hematoencefálica y alcanzó concentraciones cerebrales que ascendieron a aproximadamente el 5% de las concentraciones plasmáticas. En las estructuras fuera de la barrera hematoencefálica (glándulas pineal y pituitaria), el fármaco alcanzó concentraciones más de 100 veces superiores a las del cerebro completo.

Los estudios en ratas preñadas con salbutamol tritiado demostraron que aproximadamente el 10% del fármaco circulante materno se transfirió al feto. La disposición en los pulmones fetales fue comparable a la de los pulmones maternos, pero la disposición en el hígado fetal fue del 1% de los niveles hepáticos maternos.

Los estudios en animales de laboratorio (cerdos enanos, roedores y perros) han demostrado la aparición de arritmias cardíacas y muerte súbita (con evidencia histológica de necrosis miocárdica) cuando se administraron beta-agonistas y metilxantinas de forma concurrente. Se desconoce la importancia de estos hallazgos cuando se aplican a los seres humanos.

SALBUTRAL AC

En un estudio farmacocinético cruzado en 12 voluntarios varones sanos en el que se comparó el patrón de absorción y excreción de dos inhalaciones de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión con los dos componentes activos de forma individual, la administración conjunta de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol de un único envase no alteró significativamente la absorción sistémica de ninguno de los componentes.

Los niveles de bromuro de ipratropio se mantuvieron por debajo de los límites detectables (<100 pg/ml). El nivel máximo de salbutamol obtenido en las 3 horas posteriores a la administración fue de 492 ± 132 pg/ml. Tras esta única administración, el $27,1 \pm 5,7\%$ de la dosis estimada de la boquilla se excretó sin cambios en la orina de 24 horas. Desde una perspectiva farmacocinética, es probable que la eficacia sinérgica de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión se deba a un efecto local sobre los receptores muscarínicos y beta2-adrenérgicos en el pulmón.

FICHA TÉCNICA

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la farmacocinética de Salbutamol + Bromuro de ipratropio 100mcg+20mcg/dosis Suspensión para inhalación en envase a presión ni en bromuro de ipratropio en pacientes con insuficiencia hepática o renal o en ancianos (ver Precauciones).

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos para evaluar las posibles interacciones farmacológicas.

d.3 Datos preclínicos de seguridad:

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Bromuro de ipratropio

Los estudios de carcinogenicidad oral de dos años en ratas y ratones no han revelado actividad carcinogénica en dosis de hasta 6 mg/kg/día (aproximadamente 400 y 200 veces la dosis máxima recomendada para inhalación diaria en humanos de bromuro de ipratropio (MRHDID) en adultos con una dosis de mg/m² de base, respectivamente).

Los resultados de varios estudios de mutagenicidad/clastogenicidad (prueba de Ames, prueba letal dominante en ratones, prueba de micronúcleos en ratones y aberración cromosómica de la médula ósea en hámsteres chinos) fueron negativos.

La fertilidad de ratas macho o hembra en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 3400 veces la MRHDID en adultos en mg/m²) no se vio afectada por la administración de bromuro de ipratropio. A una dosis oral de 500 mg/kg/día (aproximadamente 34 000 veces la MRHDID en adultos sobre una base de mg/m²), el bromuro de ipratropio produjo una disminución en la tasa de concepción.

Salbutamol

Al igual que otros agentes de su clase, el salbutamol provocó un aumento significativo relacionado con la dosis en la incidencia de leiomiomas benignos del mesovario en un estudio de 2 años en ratas con dosis dietéticas de 2, 10 y 50 mg/kg/día (aproximadamente 20, 110 y 560 veces la MRHDID en mg/m²). En otro estudio, este efecto fue bloqueado por la coadministración de propranolol. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos. Un estudio de 18 meses en ratones con dosis dietéticas de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 2800 veces la MRHDID en mg/m²) y un estudio de 99 semanas en hámsteres con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 470 veces la MRHDID en mg/m²) no reveló evidencia de tumorigenicidad. Los estudios con salbutamol no revelaron evidencia de mutagénesis.

Los estudios de reproducción en ratas con sulfato de salbutamol no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad.

e) DATOS FARMACÉUTICOS:

e.1 Lista de excipientes:

Etanol absoluto, ácido oleico, ácido cítrico, agua purificada y HFA 134 A (1,1,1,2-Tetrafluoreetano).

e.2 Incompatibilidades:

No se describe.

e.3 Tiempo de vida útil:

2 años (24 meses).

e.4 Precauciones especiales de conservación:

Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C. No congelar. El contenido está bajo presión. No perforar. No arrojar al fuego ni al incinerador.

e.5 Naturaleza y contenido del envase:

Caja de cartulina con un envase aerosol (cilindro de aluminio plateado con válvula dosificadora, boquilla pulsadora de polipropileno incoloro y tapa de polipropileno gris) por 250 dosis.

e.6 Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado o los restos derivados del mismo:

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

FICHA TÉCNICA

Fecha de revisión de texto de la ficha técnica: 28 de setiembre de 2026.