

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bronsal solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 4 ml contiene:

Betametasona (en forma de fosfato disódico)	2 mg
Diprofilina	250 mg
Guaifenesina	200 mg

Excipientes:

Cada ampolla de 4 ml contiene:

Metabisulfito de sodio (E-223)	12,8 mg
Edetato de disodio	0,4 mg
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)	7,2 mg
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)	0,8 mg
Hidrógeno fosfato de disodio anhidro	40 mg
Agua para preparaciones inyectables	

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bronsal está indicado en la fase aguda de las enfermedades del aparato respiratorio que comprometa una adecuada ventilación pulmonar.

Este medicamento está concebido para el tratamiento sintomático de estos procesos agudos que deben resolverse en un período de tiempo corto (seis a diez días). En las enfermedades crónicas debe proseguirse con el tratamiento específico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos: 1 ampolla inyectable cada 12-24 horas por vía intramuscular

Forma de administración

Vía intramuscular

4.3. Contraindicaciones

Bronsal está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con infecciones micóticas sistémicas.

- Pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.
- En los cuadros avanzados de insuficiencia hepática o renal.
- Niños menores de 2 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En pacientes urémicos la administración de este fármaco debe ser cuidadosa ya que la eliminación renal de diprofilina puede verse interferida en este tipo de pacientes conduciendo a situaciones de acumulación que pudieran generar toxicidad.
- En pacientes con insuficiencia hepática, puede producirse una acumulación de la betametasona.
- Siempre que coexista o se sospeche la existencia de un proceso infeccioso debe instaurarse, conjuntamente, una terapia antimicrobiana por vía oral o parenteral.
- Pacientes con lesiones miocárdicas o coronarias graves, hipertensión severa, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, insuficiencia coronaria o con situaciones que predispongan a ellas, como hipertiroidismo, ya que la diprofilina podría empeorar su estado.
- Pacientes con úlcera gástrica, osteoporosis, diabetes mellitus, epilepsia o miastenia gravis.
- Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.
- Si se superasen los períodos de tratamiento recomendados, podrían aparecer los efectos secundarios de la corticoterapia sistémica.
- Se debe emplear con precaución en pacientes de edad avanzada. Puede incrementarse la retención hidrosalina, aumentar la tensión arterial y provocar un mayor riesgo de osteoporosis incipiente.
- Los corticosteroides sistémicos pueden reactivar la tuberculosis y no se deben utilizar en pacientes con historia de esta enfermedad, excepto cuando se instaura al mismo tiempo un tratamiento antituberculoso.
- Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides (ver sección 4.5).

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene betametasona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Advertencias sobre excipientes:

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Se debe tener en cuenta la posibilidad de la aparición de efectos sinérgicos con la administración concomitante con otras xantinas.
- Se ha observado que probenecid puede disminuir el aclaramiento de diprofilina aumentando su vida media.
- Los inductores de las enzimas hepáticas (barbituratos, fenitoína y rifampicina) pueden aumentar el metabolismo de los corticoides y reducir su eficacia.
- Los inhibidores enzimáticos CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol y ciertos medicamentos antirretrovirales (como ritonavir, cobicistat) pueden intensificar el efecto de los corticoides.
- Los corticosteroides aumentan el riesgo de ulceraciones gástricas inducidas por los antiinflamatorios no esteroídicos (AINES). Los salicilatos y la aspirina deben ser usados con precaución en pacientes con hipoprotrombinemia que también estén tratados con corticoides.
- Fármacos hipokalemiantes (agonistas beta-adrenérgicos, diuréticos no ahorradores de potasio). Existe riesgo de potenciar la pérdida de potasio, con la consiguiente aparición de cardiotoxicidad.
- En los pacientes asmáticos, el riesgo de cardiotoxicidad del isoproterenol puede aumentar si se administran concomitantemente corticosteroides o metilxantinas. Se ha observado infarto de miocardio con necrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte en casos en los que se han administrado dosis intravenoso de isoproterenol de 0,05 a 2,7 mg/kg/min en niños con asma refractario.
- Halotano. Podría aumentar la cardiotoxicidad de la diprofilina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo, salvo que no existan alternativas terapéuticas más seguras y sus beneficios superen los posibles riesgos.

Betametasona

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Diprofilina

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Guaiifenesina

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

Lactancia

Algunos principios activos de este medicamento se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tenga un efecto sobre los recién nacidos/lactantes.

Se recomienda evitar la utilización de este medicamento durante la lactancia o suspender la lactancia materna.

Los corticosteroides atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la leche materna durante el período de lactancia. A causa del potencial de betametasona en forma oral o parenteral de causar efectos adversos indeseables en lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

La diprofilina aparece en leche materna tras inyecciones intramusculares. Sin embargo, la cantidad de diprofilina que pueda ingerir el lactante no parece que produzca ninguna acción farmacológica, a menos que el lactante sea muy sensible.

No se conoce si la guaifenesina se excreta en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de este medicamento se pueden presentar en función de la duración del tratamiento. El tratamiento de larga duración con corticoides fundamentalmente, pero también con diprofilina e incluso con guaifenesina, puede producir reacciones adversas de importancia. No obstante, la corta duración estimada del tratamiento con Bronsal solución inyectable, seis a diez días, reduce la presencia de estas reacciones adversas hasta el punto de que lo normal es que no se presente ninguna de ellas. Dichas reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

La frecuencia se define de la siguiente manera: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: propensión a infecciones (candidiasis orofaríngea)

Trastorno de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: retraso en la cicatrización de heridas

Poco frecuente: tromboembolismo

Trastornos endocrinos

Frecuente: signos de hiperactividad adrenal (Síndrome de Cushing), hiperglucemia

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuente: polifagia

Poco frecuente: hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: excitación

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: insomnio o somnolencia, cefalea

Poco frecuente: alteraciones neurológicas

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipertensión, hipertensión intracraneal

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, úlcera gástrica

Poco frecuente: pancreatitis aguda

Frecuencia desconocida: hipo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperpigmentación cutánea, hirsutismo

Poco frecuentes: sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: osteoporosis, fragilidad ósea

Poco frecuente: miastenia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: edema

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección 4.4).

4.9. Sobredosis

La ingestión de dosis excesivas de este producto puede provocar los siguientes síntomas:

Convulsiones, hipertermia y paro cardiaco, dolor muscular o de articulaciones, dolor de cabeza, incremento de la sed o de la micción, visión borrosa, cansancio, dolor de estómago o debilidad muscular.

Tratamiento: lavado gástrico, reanimación por personal cualificado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Combinaciones con diprofilina. Código ATC: R03DA51.

Betametasona (fosfato disódico)

Las dosis farmacológicas de betametasona reducen la inflamación al inhibir la liberación de las hidrolasas ácidas de los leucocitos, previniendo la acumulación de macrófagos en los lugares infectados, interfiriendo con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares y reduciendo la permeabilidad de la membrana de los capilares, lo que ocasiona una reducción del edema.

Además, la betametasona reduce la concentración de los componentes del complemento, inhibiendo la liberación de histamina y cininas, e interfiere con la formación de tejido fibroso. Los efectos anti-inflamatorios de los corticoides en general se deben a sus efectos sobre las lipocortinas, unas proteínas

inhibidoras de la fosfolipasa A2. Las lipocortinas controlan la síntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas, al actuar inhibiendo la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico.

La actividad inmunosupresora de los corticoides se debe a que alteran la función del sistema linfático, reduciendo las concentraciones de inmunoglobulinas y del complemento, inhibiendo el transporte de los inmunocomplejos a través de las membranas capilares, reduciendo el número de linfocitos e interfiriendo con las reacciones antígeno-anticuerpo.

Diprofilina

La diprofilina, derivado de teofilina, es menos activa que esta última. Es un broncodilatador por relajación del músculo liso. Se opone a los efectos de numerosos mediadores broncoconstrictores.

Produce una estimulación cardíaca, una vasodilatación coronaria y un aumento de los requerimientos de oxígeno del corazón.

Estimula los centros bulbares respiratorios, vasomotores, actuando como un cardiomodulador. Excita el corazón, aumenta el ritmo y la fuerza de contracción, aumenta el rendimiento y el trabajo cardíacos; eleva el rendimiento coronario, pero, a su vez, aumenta el consumo de oxígeno miocárdico (estimulación cardíaca debido a la acumulación de 3-5' AMP).

Asimismo, posee acción espasmolítica a nivel de los músculos lisos de los vasos sanguíneos, los bronquios, el intestino y la uretra. Es un estimulante de los músculos estriados por estimulación directa (liberación de Ca intracelular), e indirecta como intermediario del SNC.

Posee una acción diurética por aumento del rendimiento sanguíneo renal y disminución de la reabsorción tubular de sodio y de agua.

Guaifenesina

La guaifenesina reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales, ayudando a fluidificar la mucosidad y facilitando su expulsión. Así, actúa como expectorante y disminuye la frecuencia y la importancia de la tos. También tiene propiedades miorrelajantes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Betametasona (fosfato disódico)

El fosfato de sodio de betametasona se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, intrasinoval, intraarticular o intralesional.

La betametasona administrada sistémicamente se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, piel, hígado y músculos. El fármaco se une débilmente a las proteínas del plasma, siendo activa solamente la parte no unida a dichas proteínas. Los corticoides en general y, por tanto, la betametasona, atraviesan la barrera placentaria y se excretan en la leche humana. La betametasona sistémica es metabolizada en el hígado, produciéndose metabolitos inactivos. Estos, conjuntamente con una pequeña cantidad de fármaco sin metabolizar, son excretados en la orina. La semi-vida biológica de la betametasona es de unas 35 a 54 horas.

Diprofilina

Diprofilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y en el lugar de las inyecciones intramusculares gracias a su alta solubilidad. Diprofilina no libera teofilina en el cuerpo humano y se

excreta, por vía renal, una gran parte de forma inalterada en la orina, con una vida media de eliminación de, aproximadamente, 2 horas.

Guaifenesina

El perfil farmacocinético de guaifenesina no está completamente definido. Una vez administrado, se conjuga en hígado y se excreta por orina. La vida media de eliminación oscila entre 60 y 85 minutos. Difunde a través de la barrera placentaria

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Betametasona (fosfato disódico)

Los datos toxicológicos referidos al principio activo betametasona fosfato de sodio demuestran una toxicidad moderada por vía oral y otras rutas de administración. También demuestran teratogenicidad experimental y otros efectos reproductivos experimentales. Así, las DL50 en ratones y ratas son las que se exponen a continuación:

<u>Especie</u>	<u>Vía</u>	<u>DL₅₀</u>
Ratón	p.o.	1607 mg/kg
Ratón	i.p.	1166 mg/kg
Ratón	s.c.	1363 mg/kg
Rata	p.o.	1877 mg/kg
Rata	i.p.	1179 mg/kg
Rata	i.v.	1276 mg/kg

Los estudios sobre animales han registrado alteraciones congénitas importantes: microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal y del timo. La betametasona atraviesa la placenta. Estudios preliminares sugirieron una asociación entre el uso de corticoides en embarazadas y una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar, asociación que no ha podido esclarecerse por estudios posteriores más adecuados. El uso de estos medicamentos sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, no obstante, existe una amplia casuística que apoya el uso de corticosteroides en condiciones terapéuticas indispensables (tratamientos de restauración hormonal, etc.). En el caso de la betametasona, se ha utilizado en parto prematuro (24-36 semanas) para estimular la función pulmonar fetal.

Diprofilina

La diprofilina manifiesta, asimismo, una toxicidad moderada en animales de experimentación, por diversas vías, siendo la más alta por vía intraperitoneal. Las DL50 en ratones y ratas son las siguientes:

<u>Especie</u>	<u>Vía</u>	<u>DL₅₀</u>
Ratón	s.c.	1052 mg/kg
Ratón	i.v.	1080 mg/kg
Rata	p.o.	1954 mg/kg
Rata	i.p.	195 mg/kg
Rata	s.c.	1253 mg/kg
Rata	i.v.	860 mg/kg

Aunque no se han descrito efectos tóxicos en humanos, la diprofilina, por analogía con la teofilina, es teratogénica en los animales.

Guaifenesina

Los efectos tóxicos producidos por guaifenesina en ratas y ratones son, principalmente, una alteración del tiempo de sueño, ataxia, edema pulmonar crónico, depresión respiratoria, disnea, hematuria, convulsiones y relajación del músculo liso.

Las DL50 por distintas vías de administración en ratas, ratones, perros y conejos son las que se exponen a continuación:

<u>Especie</u>	<u>Vía</u>	<u>DL₅₀</u>
Ratón	p.o.	690 mg/kg
Ratón	i.p.	495 mg/kg
Ratón	s.c.	800 mg/kg
Ratón	i.m.	2210 mg/kg
Ratón	i.v.	400 mg/kg
Rata	p.o.	1510 mg/kg
Rata	i.p.	1000 mg/kg
Rata	s.c.	2550 mg/kg
Rata	i.m.	4000 mg/kg
Rata	i.v.	360 mg/kg
Perro	i.v.	335 mg/kg
Conejo	p.o.	2553 mg/kg

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E-223)
Edetato de disodio
Hidrógeno fosfato de disodio anhidro
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 5 ampollas de 4 ml de vidrio incoloro tipo I (Ph. Eur.).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ionfarma, S.l.u.
Perú, 228. 08020 (Barcelona). España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

47.169

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

04-02-1969

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2014