

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipratropio bromuro/Salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de dosis única de 2,5 ml contiene 0,5 mg de bromuro de ipratropio (equivalente a 525 microgramos de bromuro de ipratropio monohidrato) y 2,5 mg de salbutamol (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido

Cada ampolla de dosis única de 2,5 ml contiene 8,8 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.

Una ampolla de polietileno que contiene una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ipratropio/Salbutamol está indicado para el tratamiento del broncoespasmo en pacientes de más de 12 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requieren tratamiento sintomático con bromuro de ipratropio y salbutamol.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, p.ej.- en el ámbito hospitalario. El tratamiento en casa puede recomendarse en casos excepcionales (síntomas graves o pacientes experimentados que requieran dosis más altas) cuando una dosis baja de un broncodilatador beta-agonista de acción rápida ha sido insuficiente para proporcionar alivio, después de consultar con un médico con experiencia.

El tratamiento con ipratropio/salbutamol solución para inhalación por nebulizador debe iniciarse siempre con la dosis recomendada (1 ampolla de dosis única). En casos muy severos, pueden requerirse 2 ampollas de dosis única para el alivio de los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda o rápido empeoramiento de la misma. Además, se debe advertir al paciente para que consulte a su médico en el caso que no se observe una mejoría significativa. La administración debe detenerse cuando se logre un alivio suficiente de los síntomas.

La dosis recomendada es

Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada y los niños mayores de 12 años)

El contenido de una ampolla tres o cuatro veces al día.

Cada administración debe estar espaciada por un mínimo de 6 horas.

La dosis diaria no debe exceder las 4 ampollas.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Ipratropio/Salbutamol en niños menores de 12 años debido a que no se dispone de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos. Ipratropio/Salbutamol no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal o hepática y, por tanto, se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Forma de administración

Solo para uso inhalatorio.

De un solo uso. Utilizar inmediatamente después de abrir la ampolla por primera vez.

Desechar inmediatamente después del primer uso.

Ipratropio/Salbutamol se puede administrar mediante un nebulizador apto, p. ej., el nebulizador PARI LC PLUS®, un nebulizador neumático, o un respirador de presión positiva intermitente una vez abierta la ampolla de dosis única y transferido su contenido a la cámara del nebulizador. El uso de la solución para inhalación por nebulizador no solo se limita a los ejemplos mencionados, sino que también puede basarse en la experiencia del profesional clínico. Se debe indicar al paciente que lea detenidamente las instrucciones de uso del nebulizador en el prospecto del dispositivo correspondiente antes de iniciar la inhalación.

Las características de liberación del principio activo se estudiaron *in vitro* utilizando el nebulizador PARI LC PLUS®:

Distribución del tamaño de las gotículas (micrómetros)			Velocidad de liberación de los principios activos (microgramos/minuto)	Total de principio activo liberado (microgramos/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropio: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropio: 106,23

No se dispone de información sobre los patrones de inhalación y depósito pulmonares en los sistemas nebulizadores que no se han estudiado.

El uso de otro sistema nebulizador no evaluado puede alterar la deposición de los principios activos en los pulmones, lo que a su vez puede alterar la eficacia y la seguridad del producto y, por tanto, puede que sea necesario ajustar la dosis.

La solución para inhalación por nebulizador de las ampollas de dosis única está destinada únicamente al uso por inhalación y no debe administrarse por vía oral ni parenteral.

- i. Prepare el nebulizador siguiendo las instrucciones del fabricante y el consejo de su médico.
- ii. Separe con cuidado una ampolla nueva de la tira. No utilice nunca una ampolla que ya haya sido abierta.
- iii. Abra la ampolla girando la parte superior, teniendo siempre cuidado de mantenerla en posición vertical.

- iv. A menos que su médico le indique lo contrario, transfiera todo el contenido de la ampolla de plástico a la cámara del nebulizador.
- v. Ensamble el nebulizador y úselo siguiendo las indicaciones de su médico. La duración del tratamiento para la inhalación de una dosis completa suele ser de entre 5 y 15 minutos.
- vi. Después de la nebulización, limpie el nebulizador de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Es importante mantener limpio el nebulizador.

Dado que las ampollas de dosis única no contienen conservantes, es importante que el contenido se utilice inmediatamente después de la apertura y que se utilice una ampolla nueva para cada administración, a fin de evitar una contaminación microbiana. Deben desecharse las ampollas de dosis única utilizadas parcialmente, abiertas o dañadas.

Debe desecharse la solución para inhalación por nebulizador que quede en la cámara del nebulizador.

Se recomienda encarecidamente no mezclar Ipratropio/Salbutamol con otros medicamentos en el mismo nebulizador.

Cada ampolla está lista para usar y no requiere dilución. Sin embargo, algunos tipos de dispositivos requieren un volumen superior a 2,5 ml: en estos casos, debe agregarse solución salina a bromuro de ipratropio/salbutamol para alcanzar el volumen mínimo requerido.

4.3. Contraindicaciones

Ipratropio/Salbutamol está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia.

Hipersensibilidad a salbutamol, bromuro de ipratropio, atropina o sus derivados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, y/o a otros anticolinérgicos/simpaticomiméticos beta.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe advertirse a los pacientes que consulten a un médico de inmediato en caso de disnea aguda de empeoramiento rápido o si detectan una disminución evidente de la respuesta al tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes a los que se les prescribe una terapia antiinflamatoria regular (p.ej, corticosteroides inhalados) que continúen tomando su medicación antiinflamatoria incluso cuando disminuyen los síntomas y no necesiten Ipratropio Salbutamol Cipla.

La utilización creciente de broncodilatadores de acción corta, particularmente de agonistas beta-2 para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento del control del asma, y se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica lo antes posible. Bajo estas condiciones, se debe reevaluar el tratamiento del paciente.

El uso excesivo de agonistas beta de acción corta puede enmascarar la progresión de la enfermedad subyacente y contribuir al empeoramiento del control del asma, provocando un mayor riesgo de exacerbaciones graves del asma y de la mortalidad.

Los pacientes que tomen salbutamol más de dos veces a la semana “a demanda”, sin contar el uso profiláctico antes del ejercicio, deben ser reevaluados (es decir, síntomas diurnos, despertares nocturnos y limitaciones de la actividad debida al asma) para ajustar adecuadamente el tratamiento, ya que estos pacientes corren el riesgo de un uso excesivo de salbutamol.

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediatas después de la administración de la solución para inhalación por nebulizador de bromuro de ipratropio/salbutamol, tal y como lo demuestran los casos raros de urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo o edema faríngeo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalados, existe un riesgo de broncoconstricción inducida por la inhalación o broncoespasmo paradójico. En tal caso, el paciente experimentará un aumento inmediato de las sibilancias y disnea después de la administración, que deben tratarse de inmediato con una presentación alternativa o un broncodilatador inhalado de acción rápida diferente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de ipratropio/salbutamol, evaluar al paciente y, si es necesario, iniciar un tratamiento alternativo.

Complicaciones oculares

Asimismo, existen notificaciones raras de varias complicaciones oculares ocurridas al pulverizar accidentalmente en los ojos bromuro de ipratropio en aerosol, solo o combinado con un agonista β_2 -adrenérgico. Por tanto, debe instruirse a los pacientes en el uso correcto de ipratropio/salbutamol con su nebulizador y advertirles de no permitir que la solución o el vapor del nebulizador entre en contacto con los ojos. Para evitar la entrada accidental del medicamento en los ojos, es preferible administrar la suspensión nebulizada mediante una boquilla, en lugar de mediante una máscara facial.

Dichas complicaciones oculares pueden incluir, entre otras, midriasis, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, dolor ocular y glaucoma de ángulo estrecho (incluyendo glaucoma agudo de ángulo estrecho). Se debe advertir específicamente a los pacientes que sean propensos al glaucoma sobre la necesidad de protección ocular. El tratamiento antiglaucomatoso es eficaz en la prevención del glaucoma agudo de ángulo estrecho en las personas propensas.

El dolor o el malestar ocular, la visión borrosa, los halos visuales o los puntos de colores junto con hiperemia por congestión conjuntival o edema corneal pueden ser manifestaciones del glaucoma agudo de ángulo estrecho. Si se presenta alguna combinación de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con un colirio miótico y remitir al paciente a un oftalmólogo inmediatamente.

Efectos sistémicos

En presencia de las siguientes afecciones, ipratropio/salbutamol solo debe utilizarse tras una minuciosa evaluación de la relación beneficio-riesgo: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente y/o trastornos cardiovasculares orgánicos graves, hipertiroidismo, feocromocitoma, hipertrofia prostática, obstrucción del flujo vesical y riesgo de glaucoma de ángulo estrecho.

Efectos cardiovasculares

Los pacientes con cardiopatías (cardiopatía grave, enfermedad isquémica, arritmias) deben proceder con cautela cuando utilicen ipratropio/salbutamol. Pueden observarse efectos cardiovasculares con los medicamentos simpaticomiméticos, incluido salbutamol. Existen algunos datos posteriores a la comercialización y datos publicados en la bibliografía médica de casos raros de isquemia miocárdica asociada al uso de agonistas β de acción corta.

Debe advertirse a los pacientes con cardiopatía grave subyacente (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca grave) que reciben salbutamol para una afección respiratoria, que han de acudir al médico si experimentan dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de los síntomas como disnea y dolor torácico, ya que pueden ser de origen respiratorio o cardíaco.

Hipopotasemia

Puede desarrollarse hipopotasemia potencialmente grave como consecuencia del tratamiento con un agonista β_2 . Se recomienda especial precaución en casos de obstrucción grave de las vías respiratorias, ya que el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, diuréticos y corticoesteroides puede potenciar este efecto. La hipopotasemia puede aumentar la sensibilidad a las arritmias en los pacientes tratados con digoxina. Además, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. Se recomienda supervisar la concentración sérica de potasio en tales situaciones.

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a padecer alteraciones de la motilidad gastrointestinal; por tanto, al igual que con otros anticolinérgicos, bromuro de ipratropio debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Si es necesario utilizar dosis superiores a las recomendadas para mitigar los síntomas de broncoconstricción (o broncoespasmo), se debe volver a evaluar el plan de tratamiento del paciente.

Efectos dentales

Se han notificado casos de caries dentales con el uso de salbutamol. Se recomienda, especialmente en los niños, prestar atención a la higiene bucal adecuada y realizar revisiones dentales periódicas.

Acidosis láctica

Se ha informado de casos de acidosis láctica asociada a dosis terapéuticas elevadas de beta agonistas de corta duración de acción administrados por vía intravenosa y por nebulización, principalmente en pacientes en tratamiento por exacerbaciones agudas de broncoespasmo en asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver Secciones 4.8 y 4.9). El aumento de los niveles de lactato puede causar disnea e hiperventilación compensatoria, que pueden malinterpretarse como un signo de fallo en el tratamiento del asma y causar un inadecuado aumento del tratamiento con beta agonistas de corta duración de acción. Por lo tanto se recomienda controlar la aparición de niveles elevados de lactato en suero y la consecuente acidosis metabólica en los pacientes

Población pediátrica

Ipratropio/salbutamol no se debe utilizar en niños (ver sección 4.2).

Excipiente

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

El uso adicional de beta-antagonistas, derivados de la xantina y corticoesteroides puede potenciar el efecto de ipratropio/salbutamol. El uso concomitante de agonistas β_2 adicionales, corticoesteroides, anticolinérgicos y derivados de la xantina (p. ej., teofilina) puede incrementar la intensidad de las reacciones adversas. Debido a la interacción farmacodinámica antagonista con salbutamol, puede producirse una reducción potencialmente grave del efecto durante la administración concomitante de betabloqueantes como el propranolol.

Salbutamol debe administrarse con precaución a los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, ya que la acción de los agonistas adrenérgicos β_2 puede verse potenciada.

La inhalación de anestésicos que contienen hidrocarburos halogenados, p. ej., halotano, tricloroetileno y enflurano, puede aumentar la propensión a presentar los efectos adversos cardiovasculares de los agonistas β_2 , por lo que deben ser supervisados estrechamente. Otra posibilidad sería considerar la interrupción de ipratropio/salbutamol antes de la intervención quirúrgica.

Puede desarrollarse hipopotasemia potencialmente grave como consecuencia del tratamiento con un agonista β_2 . Se recomienda especial precaución en casos de obstrucción grave de las vías respiratorias, ya que el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, diuréticos y corticoesteroides puede potenciar este efecto. Es posible que se produzcan arritmias potencialmente graves durante la administración concomitante de digoxina e ipratropio/salbutamol. La hipopotasemia aumenta el riesgo de interacción y, por tanto, debe supervisarse la concentración de potasio de forma periódica. La hipopotasemia puede incrementar la sensibilidad a las arritmias en los pacientes tratados con digoxina.

Es posible que los efectos de otros anticolinérgicos se vean potenciados.

La co-administración crónica de Ipratropio Salbutamol Cipla con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración crónica de este medicamento con otros fármacos anticolinérgicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso concomitante de bromuro de ipratropio y salbutamol en mujeres embarazadas (durante el primer trimestre del embarazo). Los estudios realizados en animales han mostrado efectos perjudiciales en el feto a dosis muy altas. Se desconoce el riesgo para los seres humanos. No debe utilizarse ipratropio/salbutamol durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer lo requiera y se debe proceder con precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas (especialmente en el primer trimestre).

Salbutamol

La experiencia con el uso de agonistas β durante el primer trimestre del embarazo no sugiere efectos perjudiciales a las dosis utilizadas normalmente en el tratamiento inhalado. Las dosis sistémicas elevadas en el último trimestre del embarazo pueden inhibir las contracciones uterinas y provocar reacciones fetales/neonatales específicas de los agonistas β_2 , como taquicardia e hipoglucemia. No se prevén efectos adversos al final del embarazo cuando se administra este medicamento inhalado a las dosis recomendadas.

Bromuro de ipratropio

No hay datos relativos al uso de bromuro de ipratropio en mujeres embarazadas. Los estudios experimentales en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos durante el embarazo. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Lactancia

Salbutamol puede ser utilizado durante la lactancia. Se desconoce en qué medida bromuro de ipratropio se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, es improbable que se excrete gran cantidad en la leche materna.

Por tanto, ipratropio bromuro/salbutamol puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios del efecto de ipratropio/salbutamol sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben saber que pueden presentar efectos adversos como mareos, trastornos de la acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con ipratropio/salbutamol. Si los pacientes experimentan las reacciones adversas indicadas anteriormente, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Muchos de los efectos adversos enumerados pueden deberse a propiedades anticolinérgicas y beta2-simpaticomiméticas del ipratropio bromuro/salbutamol. Como con toda terapia de inhalación, el bromuro de ipratropio/salbutamol puede mostrar síntomas de irritación local. Las reacciones adversas se identificaron a partir de los datos obtenidos en los ensayos clínicos y la farmacovigilancia durante la etapa de post-autorización del medicamento.

Los efectos secundarios más frecuentes notificados en los ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, irritación de la garganta, tos, boca seca, trastornos de la motilidad gastrointestinal (incluyendo estreñimiento, diarrea y vómitos), náuseas y mareos.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por la categoría de frecuencia.

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Síntoma	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad, angioedema facial, labial y lingual	Rara Rara Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia Acidosis láctica	Rara No conocida
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuente
	Trastornos mentales	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
	Mareo, nerviosismo, temblor, vértigo	Poco frecuente
	Sudoración	Rara
Trastornos oculares	Trastornos de la acomodación	Rara
	Glaucoma de ángulo	Rara

	cerrado*, presión intraocular aumentada*, dolor ocular*, midriasis*, edema corneal, visión borrosa, hiperemia de la conjuntiva, halo visual	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, taquicardia Arritmias cardíacas (incluida fibrilación auricular y taquicardia supraventricular) Isquemia de miocardio (ver sección 4.4) Arritmias	Poco frecuente Rara Rara Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disfonía, irritación de garganta Broncoespasmo, laringoespasmo, broncoespasmo paradójico (es decir, broncoespasmo inducido por inhalación), garganta seca, edema faríngeo	Poco frecuente Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, irritación de garganta Trastornos de la motilidad intestinal (p. ej., diarrea, estreñimiento, vómitos), caries dental, edema bucal, estomatitis, gusto cambiado	Frecuentes Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas Erupción, picazón, urticaria, hiperhidrosis, angioedema	Poco frecuente Rara Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, calambre muscular, debilidad muscular y espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de la presión arterial sistólica Disminución de la presión arterial diastólica	Poco frecuente Rara

*Ver las advertencias y precauciones especiales de empleo en la sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los efectos agudos de la sobredosis con bromuro de ipratropio son leves y transitorios debido a su escasa absorción sistémica tras la inhalación o la administración oral. Es probable que cualquier efecto de la sobredosis se deba a salbutamol. Por tanto, se debe supervisar estrechamente a los pacientes para detectar posibles efectos adversos de sobredosis con salbutamol.

Las manifestaciones de la sobredosis con salbutamol pueden incluir, entre otras, dolor anginoso, hipertensión, hipotensión, aumento de la tensión diferencial, palpitaciones, hipopotasemia, taquicardia, arritmia, dolor torácico, temblores, rubefacción, inquietud, náuseas, hiperglucemia, acidosis metabólica, reacciones psicóticas y mareos. También se ha observado acidosis metabólica con la sobredosis de salbutamol, incluyendo acidosis láctica.

Tratamiento

El tratamiento con ipratropio bromuro/salbutamol debe discontinuarse. Debe considerarse la monitorización ácido/base y de electrólitos. Puede producirse hipopotasemia después de una sobredosis de salbutamol y, por lo tanto, se deben controlar los niveles séricos de potasio. La acidosis metabólica / acidosis láctica puede ocurrir después de una sobredosis de salbutamol y, por lo tanto, la monitorización del aumento de lactato sérico y la consiguiente acidosis metabólica pueden ocurrir en el contexto de una sobredosis (sobre todo si hay persistencia o empeoramiento de la taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo como la sibilancia).

El antídoto preferente para la sobredosis con salbutamol es un betabloqueante cardioselectivo; sin embargo, se debe proceder con precaución al administrar estos medicamentos a pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, adrenérgicos inhalatorios, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Bromuro de ipratropio es un fármaco anticolinérgico que inhibe los reflejos vagales mediante antagonismo de la acción muscarínica de la acetilcolina. La broncodilatación que se produce tras la inhalación de bromuro de ipratropio es principalmente local, específica a nivel de los pulmones y no tiene carácter sistémico.

Salbutamol es un agonista adrenérgico β_2 que actúa sobre el músculo liso de las vías respiratorias produciendo miorelajación. Salbutamol relaja toda la musculatura lisa desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales y protege frente a todos los estímulos broncoconstrictores.

Ipratropio/salbutamol proporciona una administración simultánea de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol, que ejercen su efecto sobre los receptores adrenérgicos β_2 y los receptores muscarínicos en los pulmones. De este modo se produce una mayor broncodilatación que la obtenida con cada fármaco en monoterapia.

Población pediátrica

Ipratropio bromuro/salbutamol no ha sido estudiado en población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ipratropio

Absorción

Basándose en una excreción renal acumulada (CRE0-24 h) de aproximadamente el 3 - 4 %, se estima que el intervalo de biodisponibilidad sistémica total de las dosis inhaladas de bromuro de ipratropio es del 7 al 9 %.

Distribución

Los parámetros cinéticos que describen la disposición de bromuro de ipratropio se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración i.v. Se observa un rápido descenso bifásico de las concentraciones plasmáticas.

El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio ($V_{d_{ss}}$) es de aproximadamente 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). La unión del principio activo a proteínas plasmáticas es mínima (inferior al 20 %). Al igual que con cualquier otro compuesto de amonio cuaternario, no se espera que bromuro de ipratropio atraviese fácilmente la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

El aclaramiento total y renal de ipratropio es de 2,3 l/min y de 0,9 l/min, respectivamente. Después de la administración por vía inhalatoria, aproximadamente el 87 - 89 % de la dosis es probable que se metabolice principalmente en el hígado mediante oxidación.

Eliminación

Después de la inhalación, el 3,2 % de la radiactividad relacionada con el principio activo, es decir, del compuesto original y sus metabolitos, se elimina a través de la orina. La radiactividad total excretada por vía fecal fue para esta vía de administración. La semivida de eliminación de la radiactividad relacionada con el principio activo después de la inhalación es de 3,2 horas. Los principales metabolitos urinarios apenas se unen a los receptores muscarínicos y deben considerarse inefectivos.

Salbutamol

Absorción

Salbutamol se absorbe rápida y completamente tras la administración oral, ya sea por vía inhalatoria o gástrica, y su biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 50 %. La media de las concentraciones

plasmáticas máximas de salbutamol, igual a 492 pg/ml, se observa en las tres horas posteriores a la inhalación de ipratropio/salbutamol.

Distribución

Los parámetros cinéticos se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración i.v. El volumen aparente de distribución (V_z) es de aproximadamente 156 l (≈ 2,5 l/kg). Solo el 8 % del principio activo se une a proteínas plasmáticas. En ensayos preclínicos, se han detectado niveles de alrededor del 5 % de la concentración plasmática de salbutamol en el encéfalo. Sin embargo, esta cantidad probablemente representa la distribución del principio activo en el agua extracelular del encéfalo.

Biotransformación y eliminación

Después de esta administración única por vía inhalatoria, aproximadamente el 27 % de la dosis estimada de la boquilla se excreta sin modificar en la orina de 24 horas. La semivida terminal media es de aproximadamente 4 horas, con un aclaramiento total medio de 480 ml/min y un aclaramiento renal medio de 291 ml/min.

Salbutamol se metaboliza por conjugación a 4'-O-sulfato de salbutamol. El enantiómero R(-) de salbutamol (levosalbutamol) se metaboliza de manera preferente y, por tanto, se elimina del organismo más rápidamente que el enantiómero S(+). Tras la administración intravenosa, la excreción urinaria fue completa al cabo de aproximadamente 24 horas. La mayor parte de la dosis se excretó como compuesto original (64,2 %) y el 12,0 %, como conjugado de sulfato. Después de la administración oral, la excreción urinaria del principio activo original y del conjugado de sulfato fue del 31,8 % y 48,2 % de la dosis, respectivamente.

Características de absorción de la combinación de bromuro de ipratropio-sulfato de salbutamol

La administración concomitante de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol no potencia la absorción sistémica de ninguno de los componentes y, por tanto, la actividad aditiva de ipratropio/salbutamol se debe al efecto local combinado en los pulmones después de la inhalación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido sulfúrico (para ajustar el pH)
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Tras retirar el envoltorio de aluminio: 3 meses

Tras abrir la ampolla: usar inmediatamente, desechar todo el contenido no utilizado.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar las ampollas en el envoltorio de aluminio o en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada ampolla de polietileno de baja densidad contiene 2,5 ml de solución incolora para inhalación por nebulizador.

Cinco ampollas de plástico en un envoltorio de aluminio triple laminado (película de poliéster/lámina de aluminio/película de polietileno) y envasadas en cajas de cartón que contienen 10, 20, 40, 60, 80 o 100 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación de las ampollas parcialmente utilizadas, abiertas o dañadas se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,
2018 Amberes
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.145

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024