



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BECLOMETASONA DIPROPIONATO - SALBUTAMOL SULFATO

## 2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INHALATORIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Sistema respiratorio. Adrenérgicos, inhalatorios. Adrenérgicos en combinación con otros fármacos, excluyendo anticolinérgicos. Salbutamol y beclometasona.

**Código ATC:** R03AK13.

### 3.1. Farmacodinamia

#### **Salbutamol sulfato**

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos. A dosis terapéuticas actúa sobre los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos del músculo bronquial, con una pequeña o nula acción sobre los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos del músculo cardíaco.

Salbutamol proporciona una broncodilatación de corta duración (4 - 6 horas) con un rápido comienzo de acción en la obstrucción reversible de las vías respiratorias.

#### **Beclometasona dipropionato**

El dipropionato de beclometasona, administrado por inhalación, es un glucocorticoide con acción antiinflamatoria en los pulmones.

### 3.2. Farmacocinética

#### **Salbutamol sulfato**

Después de la administración de salbutamol por vía inhalatoria, entre un 10% y un 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias inferiores. La dosis restante es retenida en el dispositivo o es depositada en la zona orofaríngea de donde es ingerido. La fracción depositada en las vías respiratorias es absorbida por los tejidos pulmonares y por la circulación, pero no es metabolizada por el pulmón. Al alcanzar la circulación sistémica, puede ser metabolizado en el hígado y excretado, principalmente en orina, como fármaco inalterado y como sulfato fenólico.

La porción deglutida de la dosis inhalada, se absorbe en el tracto gastrointestinal y sufre un metabolismo de primer paso dando lugar a sulfato fenólico. Tanto el fármaco inalterado como el conjugado son excretados principalmente en orina.

## Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

### **Beclometasona dipropionato**

Cuando se administra beclometasona dipropionato (BDP) por vía inhalatoria, la mayor parte de la dosis se deposita en la orofaringe o en el dispositivo de administración. La absorción sistémica de BDP inalterada ocurre a través de los pulmones con una absorción oral insignificante de la dosis deglutida. Antes de su absorción a nivel pulmonar, hay una alta conversión a B-17-MP y la absorción sistémica de este metabolito, alcanza el 36% de la dosis depositada en el pulmón y el 26% de la deglutida. La biodisponibilidad absoluta después de la inhalación, es de un 2% para la fracción inalterada (BDP) y de un 62% para su metabolito activo (B-17-MP). BDP se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas que se observan a las 0,3 horas ( $t_{m\acute{a}x}$ ). La B-17-MP aparece más lentamente con una  $t_{m\acute{a}x}$  de 1 hora.

La eliminación de BDP y de B-17-MP se caracteriza por un alto aclaramiento plasmático (150 y 120 L/h), con una vida media terminal de eliminación de 0,5 y 2,7 horas.

La eliminación del producto después de su absorción, la cual se considera menor al 2%, es por heces 60% y el resto por orina.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

#### **Salbutamol sulfato**

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, el salbutamol ha mostrado ser teratógeno en ratones al ser administrado por vía subcutánea.

En un estudio de reproducción, se observó que el 9,3% de los fetos presentaban paladar hendido con 2,5 mg/kg, cuatro veces la dosis máxima por vía oral en el hombre.

En ratas, el tratamiento con 0,5; 2,32; 10,75; y 50 mg/kg/día por vía oral durante la gestación, no produjo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la mortalidad neonatal con la dosis más alta, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado con conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos con 50 mg/kg/día, 78 veces la dosis máxima por vía oral en el hombre.

#### **Beclometasona dipropionato**

Los estudios en numerosas especies animales, incluyendo ratas, conejos y perros, no han demostrado toxicidad inusual durante los experimentos de toxicidad aguda.

Los efectos del dipropionato de beclometasona en la producción de signos de exceso de glucocorticoides durante la administración crónica por varias vías están relacionados con la dosis. Los ensayos de teratogenicidad han mostrado paladar hendido en ratones, al igual que con otros glucocorticoides. El dipropionato de beclometasona no es genotóxico y no demuestra potencial oncogénico en estudios a largo plazo en ratas.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias en aquellos pacientes que requieren dosis regulares de ambos fármacos.

## 5. POSOLOGÍA

### 5.1. Dosis

#### **Adultos**

2 inhalaciones (200 µg de salbutamol y 100 µg de beclometasona dipropionato) cada 12 a 24 horas.

#### **Niños y adolescentes**

Niños de 5 a 11 años: 1 inhalación (100 µg de salbutamol y 50 µg de beclometasona dipropionato) cada 12 a 24 horas.

Niños de  $\geq 12$  años: 2 inhalaciones (200 µg de salbutamol y 100 µg de beclometasona dipropionato), cada 12 o 24 horas.

### 5.2. Dosis máxima

Niños de 5 a 11 años: 2 inhalaciones (200 µg de salbutamol y 100 µg de beclometasona dipropionato) cada 12 horas.

Niños a partir de 12 años y adultos: 2 inhalaciones (200 µg de salbutamol y 100 µg de beclometasona dipropionato) cada 6 o 8 horas.

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

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

No existe información disponible sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Usar con precaución.

#### **Insuficiencia hepática**

No existe información disponible sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Usar con precaución.

#### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían incrementar los riesgos en tal sentido, se recomienda en ellos iniciar tratamiento con dosis reducidas e incrementar según necesidad y tolerancia.

# Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

## **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

Dado que la eficacia y seguridad de beclometasona dipropionato para inhalación en niños menores de 5 años no ha sido establecida, su uso en este grupo de edad no está recomendado.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

### Uso del inhalador

En caso de que sea un inhalador nuevo o no se haya utilizado durante varios días, quite la tapa protectora, agite el envase y efectúe una pulsación para asegurar el buen funcionamiento del inhalador.

Elimine de sus pulmones la máxima cantidad de aire posible.

Adapte el inhalador a su boca.

Haga una inspiración lo más profunda posible. Debe oprimir aparato mientras está haciendo esta inspiración.

Retire el inhalador de su boca y procure retener el aire en sus pulmones durante unos segundos.

Debe lavarse periódicamente el pulsador/adaptador oral del inhalador. Para ello, retire el pulsador del inhalador y enjuáguelo con abundante agua. Deje secar.

Vuelva a poner la tapa para protegerlo del polvo y de la suciedad.

Es recomendable enjuagarse la boca con agua después de cada inhalación.

Los pacientes que encuentren dificultad en coordinar el manejo del inhalador con la boquilla de inhalación pueden utilizar alternativamente una cámara para inhalación.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

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

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

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Candidiasis bucal o faríngea.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Erupciones, urticaria, prurito, eritema.



## Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Muy raras: Angioedema, alteraciones respiratorias (broncoespasmo y/o disnea), reacciones anafilácticas/anafilactoides.

### **Trastornos endocrinos**

Muy raras: Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión corticosuprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Raras: Hipopotasemia, hipocalemia.

Muy raras: Hiperglicemia, crecimiento retardado en niños y adolescentes.

### **Trastornos psiquiátricos**

Muy raras: Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora e irritabilidad (fundamentalmente en niños).

Frecuencia no conocida: Depresión, agresividad (predominantemente en niños).

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Temblor, cefalea, mareo.

### **Trastornos oculares**

Muy raras: Catarata, glaucoma.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

### **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Taquicardia.

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).

Frecuencia no conocida: Isquemia miocárdica.

### **Trastornos vasculares**

Muy raras: Vasodilatación periférica.

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

Frecuentes: Ronquera, tos.

Poco frecuentes: Laringitis

Raras: Neumonía eosinofílica.

Muy raras: Broncoespasmo paradójico.

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco comunes: Estomatitis, irritación de boca y garganta.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Calambres musculares transitorios (mialgia).

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

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El salbutamol no debe administrarse junto con otros inhaladores broncodilatadores simpaticomiméticos con el fin de evitar efectos cardiovasculares perjudiciales.

El salbutamol debe ser administrado con precaución en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos, ya que se puede potenciar la acción del salbutamol sobre el sistema vascular.

Salbutamol y los betabloqueantes no selectivos, como propanolol, normalmente no deben ser administrados juntos. Asimismo, se recomienda precaución en pacientes que tomen glucósidos cardíacos.

Los corticosteroides y los agonistas  $\beta_2$  pueden producir una disminución de los niveles séricos de potasio y hay evidencia de que este efecto puede ser potenciado con la administración concomitante de ambos fármacos.

Con la coadministración de anestésicos halogenados, p.ej. halotano, metoxiflurano o enflurano con salbutamol, puede aumentar el riesgo de disritmia grave e hipotensión. Si se prevé el uso de anestésicos halogenados, no debe utilizarse salbutamol durante al menos 6 horas antes de iniciar la anestesia.

Se debe evitar el uso de disulfiram o metronidazol en pacientes en tratamiento con salbutamol.

El uso concomitante de este producto con otros esteroides sistémicos o intranasales, puede aumentar el efecto supresor de la función suprarrenal.

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de CYP3A.

### **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

Este medicamento contiene salbutamol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Es importante confirmar la necesidad del uso del dipropionato de beclometasona combinado con el salbutamol antes de indicar el uso del inhalador.

Con el uso de este producto se pueden presentar infecciones por *Cándida albicans* localizada en la mucosa oral, nasal o faríngea; si esto ocurre debe instaurarse tratamiento antimicótico adecuado. Se recomienda enjuagar la boca con abundante agua después de cada inhalación para prevenirla.

En pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides sistémicos, pacientes con hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, arritmias, taquicardia, glaucoma, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, enfermedades infecciosas, osteoporosis y en pacientes previamente tratados con simpaticomiméticos.

Si por la naturaleza variable del asma, algunos pacientes necesitarán terapia broncodilatadora para alivio adicional u ocasional, éstos deberían ser instruidos a utilizar un broncodilatador simple para prevenir el uso de dosis excesivas innecesarias.

En pacientes con terapia parenteral o inhalatoria prolongada con agonistas  $\beta_2$  debe realizarse evaluación periódica de los electrolitos séricos (potasio).

El tratamiento del asma normalmente debe seguir un programa escalonado, donde la respuesta del paciente debe controlarse clínicamente y mediante las pruebas de función pulmonar.

Beclometasona dipropionato - salbutamol sulfato no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma, aunque sí para el tratamiento rutinario a largo plazo en pacientes que requieren un broncodilatador de acción corta y rápida.

El uso creciente de agonistas  $\beta_2$  inhalados acción corta para controlar los síntomas indica deterioro del control del asma. Bajo estas condiciones se debe reevaluar el plan terapéutico del paciente. El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente mortal y se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de corticosteroides. En los pacientes considerados en riesgo se debe instituir el monitoreo diario del flujo máximo.

La necesidad de uso adicional o un aumento repentino en la dosis indican un empeoramiento de la enfermedad asmática.

Dado que pueden darse efectos adversos ligados a dosis excesivamente altas, el incremento de la dosis o la frecuencia de administración sólo debe realizarse por prescripción médica.

## Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que se transfieren de la terapia con esteroides orales a la terapia con dipropionato de beclometasona inhalado deben ser tratados con especial cuidado y se debe monitorear regularmente la función de la corteza suprarrenal.

Después de la introducción de dipropionato de beclometasona inhalado, la retirada de la terapia sistémica debe ser gradual y se debe recomendar a los pacientes que porten una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de terapia adicional en momentos de estrés.

Se recomienda controlar de forma regular la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Al igual que con otras terapias por vía inhalatoria, se puede producir broncoespasmo paradójico. Se debe interrumpir inmediatamente la administración del producto, evaluar de nuevo al paciente y, si fuera necesario, instaurar una terapia alternativa.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente.

El uso de beclometasona dipropionato - salbutamol no se recomienda en niños menores de 5 años debido a que la seguridad y eficacia de la beclometasona dipropionato para inhalación no ha sido establecida en niños de ese grupo de edad.

### **8.2. Embarazo**

Solamente debe considerarse la administración durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### **8.3. Lactancia**

Como el salbutamol probablemente es excretado en la leche materna, no se recomienda su uso en madres en periodo de lactancia, a menos que los beneficios previstos para la madre sean más importantes que cualquier riesgo potencial para el recién nacido.

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

### **8.4. Fertilidad**

La combinación de beclometasona y salbutamol (un corticoide y un broncodilatador) generalmente no tiene efectos adversos conocidos sobre la fertilidad en humanos



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

(masculina o femenina). Sin embargo, siempre se debe consultar al médico sobre la dosis y uso.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo y/o temblores, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al salbutamol, a la beclometasona o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con infecciones virales activas y en tuberculosis.

Pacientes que reciben terapia con betabloqueantes (propanolol).

Tratamiento primario del status asmático.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

#### Salbutamol sulfato

Los signos y síntomas más frecuentes de una sobredosis con salbutamol son los efectos farmacológicos transitorios debidos a la acción  $\beta$ -agonista. Puede producirse hipopotasemia después de una sobredosificación con salbutamol.

#### Beclometasona dipropionato

La inhalación de dosis de beclometasona dipropionato superiores a las recomendadas puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal que se recupera paulatinamente. Sin embargo, si se continúa con una posología más alta que la recomendada durante periodos prolongados, puede producirse cierto grado de supresión suprarrenal. En este caso, puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. En casos de sobredosificación de beclometasona dipropionato, puede continuarse la terapia con una posología adecuada para el control de los síntomas.

### 10.2. Tratamiento

Para el manejo de estos síntomas  $\beta$ -agonistas de salbutamol, puede emplearse un  $\beta$ -bloqueante cardio selectivo. Sin embargo, los fármacos  $\beta$ -bloqueantes selectivos deben emplearse con precaución en pacientes con antecedente de broncoespasmo.

Los niveles séricos de potasio deben ser controlados y reponerse con potasio por vía oral, salvo en pacientes con hipopotasemia grave donde puede ser necesaria la vía intravenosa.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Para la supresión temporal de la función suprarrenal, no es necesario tomar ninguna medida urgente, ya que la función suprarrenal se recupera en varios días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol plasmático.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Inhalatoria oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

Es aconsejable realizar un lavado de la cavidad bucal después de usar el inhalador.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Enero de 2023