



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BROMURO DE IPRATROPIO - SALBUTAMOL

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Adrenérgicos inhalatorios. Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos
Código ATC: R03AL02.

3.1. Farmacodinamia

Bromuro de ipratropio

El bromuro de ipratropio es un agente amonio cuaternario sintético con actividad anticolinérgica. Tras su administración inhalatoria oral alcanza una concentración local importante en las vías aéreas y bloquea los receptores muscarínicos presentes en la musculatura lisa bronquial, impidiendo con ello la formación intracelular de monofosfato de guanosina cíclico (un mediador de broncoconstricción) inducido por la acetilcolina. Dicha acción conduce a un efecto miorrelajante y consecuente broncodilatación.

Salbutamol

El salbutamol es una amina simpatomimética sintética agonista selectiva de los receptores beta-2 adrenérgicos con actividad broncodilatadora. Se postula que, tras su administración por vía inhalatoria oral, interactúa a nivel bronquial con el adreno-receptor beta-2 y activa a la enzima adenil ciclasa intracelular que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclica (AMPc). El resultante incremento de las concentraciones de AMPc produce la relajación de la musculatura lisa bronquial y se cree que también inhibe la liberación de mediadores celulares de hipersensibilidad inmediata (en especial de los mastocitos) y estimula la función ciliar.

3.2. Farmacocinética

Bromuro de ipratropio

Tras su inhalación oral mediante un dispositivo aerosol sólo un 10 - 30% del bromuro de ipratropio administrado alcanza las vías respiratorias donde ejerce su acción. El resto queda adherido a la orofaringe y es posteriormente deglutido. Su absorción sistémica a nivel pulmonar y en el tracto gastrointestinal es mínima y sus concentraciones séricas se ubican por debajo del límite de detección analítica de 100 pg/mL.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El ipratropio inhalado genera un efecto broncodilatador apreciable a los 15 minutos que persiste por 3 - 4 horas.

La escasa cantidad absorbida se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje inferior al 20% y exhibe un volumen de distribución en el estado estable de aproximadamente 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Debido a su naturaleza amonio cuaternario, no cabe esperar que el fármaco atraviese fácilmente la barrera hematoencefálica ni la placenta. Se desconoce si difunde a la leche materna.

Se metaboliza en un 77% a productos inactivos que se excretan, junto a un 13% de ipratropio intacto, en un 69,4% por las heces y 3,2% con la orina. Su vida media de eliminación se ubica entre 2 y 4 horas.

Salbutamol

Luego de su inhalación oral (como sal sulfato) se estima que sólo un 10 - 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias bajas donde ejerce su acción y es posteriormente absorbido. El remanente queda retenido en el dispositivo dosificador o es depositado en la orofaringe, siendo tragado y finalmente absorbido en el tracto gastrointestinal.

El inicio del efecto broncodilatador ocurre a los 5 - 15 minutos, alcanzar su máximo entre las 0,5 y 3 horas y persistir por 2 a 5 horas, aunque en algunos pacientes puede durar hasta 6 horas.

Una vez absorbido el salbutamol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 10% y se distribuye a los tejidos. Atraviesa la barrera placentaria, pero no se conoce con precisión si difunde a la leche materna. Se metaboliza parcialmente en el hígado generando productos con mínima o nula actividad farmacológica que se excretan, junto con salbutamol no metabolizado, en un 72% por la orina y el resto con las heces. Su vida media de eliminación promedio es de 5 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Bromuro de ipratropio.

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a dosis orales diarias de bromuro de ipratropio equivalentes a 230 y 110 veces, respectivamente, la dosis máxima diaria por vía inhalatoria recomendada en humanos (DMDIRH) resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayos de micronúcleos de ratón, de aberraciones cromosómicas en médula ósea de hámster chino, de letales dominantes en ratón y test de Ames).

En los estudios de reproducción, aunque no hubo evidencias de teratogenicidad en ratas ni en conejos tras la inhalación o administración intranasal del fármaco en dosis considerablemente superiores a sus equivalentes usadas en humanos, se observó reducción del peso fetal en las ratas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los estudios de fertilidad la administración oral de ipratropio a ratas de ambos sexos en dosis equivalentes a 2.000 veces la DMDIRH no afectó la capacidad reproductiva de los animales. Sin embargo, al aumentar la dosis a 20.000 veces la DMDIRH se redujo la tasa de concepción.

Salbutamol

Un estudio de carcinogenicidad en ratas expuestas por 2 años a dosis orales de salbutamol equivalentes a 15 veces la DMDIRH mostró una incidencia elevada de leiomiomas mesováricos benignos. En otros estudios, sin embargo, la administración por 22 meses en hamsters y por 18 meses en ratones de dosis orales equivalentes a 210 y 1.600 veces -respectivamente- la DMDIRH, no produjo tumorigenicidad.

Las evaluaciones del potencial mutagénico resultaron negativas.

Los ensayos de reproducción en ratas no mostraron trastornos de la fertilidad con dosis orales de salbutamol equivalentes a 310 veces la DMDIRH, ni efectos teratogénicos con la administración por vía inhalatoria de dosis equivalentes a 65 veces la DMDIRH. Hubo, sin embargo, evidencias de teratogenicidad en otras especies animales. Por ejemplo, en ratones expuestos por vía subcutánea a una dosis menor a la DMDIRH se observó paladar hendido en el 4,5% de los fetos; y cuando se usaron dosis equivalentes a 8 veces la DMDIRH la anomalía ocurrió en el 9,3% de los fetos. Adicionalmente, un ensayo en conejos con dosis orales de salbutamol equivalentes a 630 veces la DMDIRH reportó malformaciones craneales (craneosquisis) en el 37% de los fetos.

4. INDICACIONES

Tratamiento del broncoespasmo asociado a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

El producto se formula como suspensión para inhalación oral y se administra mediante dispositivo dosificador especial para inhalación por vía oral que aporta por cada dosis liberada: 20 mcg de bromuro de ipratropio y 100 mcg de sulfato de salbutamol.

Adultos

Niños > 12 años y adultos: 1 o 2 inhalaciones 4 veces al día (cada 6 horas).

5.2. Dosis máxima

En caso necesario la dosis podría incrementarse hasta 12 pulverizaciones (Puff) en 24 horas. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de dosis superiores.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se utiliza en niños menores de 12 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Antes de usar, agitar por algunos segundos el dispositivo dosificador para mezclar adecuadamente su contenido.

Cuando el inhalador sea nuevo o no se haya empleado por más de 1 semana, se debe presionar o accionar el disparador 2 o 3 veces al vacío antes de usarlo.

Expirar, introducir la boquilla del dispositivo en la cavidad bucal y apretarla con los labios.

Presionar el disparador con firmeza para expeler el medicamento y, al mismo tiempo, inhalar de manera fuerte y profunda. Luego de la inhalación retener el aliento por 5 a 10 segundos.

Retirar el inhalador de la boca y expirar lentamente.

Si está indicada una inhalación adicional, agitar el inhalador y repetir el procedimiento después de transcurridos 30 - 60 minutos de la administración anterior.

Enjuagar bien la boca con agua, sin tragarla.

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)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hipopotasemia.

Frecuencia no conocida: Acidosis metabólica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Nerviosismo.

Raras: Trastornos mentales.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo, vértigo, temblor.

Trastornos oculares

Raras: Irritación ocular, visión borrosa, midriasis, dolor ocular, aumento de presión intraocular, glaucoma, trastornos de acomodación, hiperemia conjuntival, edema corneal, visión con halo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, aumentos de la presión sistólica.

Raras: Arritmias, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, isquemia miocárdica, disminución de la presión diastólica.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Angina, cambios de presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Irritación de la garganta, tos, disfonía.

Raras: Broncoespasmo, broncoespasmo paradójico, sequedad de garganta, edema faríngeo, laringoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Boca seca, irritación de la mucosa buco-faríngea, náuseas.

Raras: Diarrea, constipación, vómito, edema bucal, estomatitis, trastornos del gusto.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria.

Raras: Hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Mialgia, debilidad muscular, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Astenia, fatiga.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Aunque la escasa absorción sistémica del ipratropio por vía inhalatoria oral minimiza la posibilidad de alguna interacción medicamentosa clínicamente importante, se ha planteado que su co-administración crónica con otros agentes anticolinérgicos podría incrementar (por efecto aditivo) el riesgo de eventos adversos.

El uso simultáneo de salbutamol con otros agonistas beta-adrenérgicos o agentes simpatomiméticos puede incrementar el riesgo de efectos cardiovasculares adversos.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos (como propranolol, nadolol, carvedilol o labetalol) pueden disminuir la eficacia terapéutica del salbutamol por antagonismo farmacológico.

Debido al potencial del salbutamol para reducir los niveles séricos de potasio, su uso concurrente con xantinas o diuréticos no ahorradores de potasio (como las tiazidas y los diuréticos de asa) puede aumentar el riesgo de hipopotasemia grave y alteraciones electrocardiográficas.

La administración de salbutamol en pacientes que reciben digoxina ha provocado reducciones de hasta un 22% en las concentraciones séricas del digitálico.

Los inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar la acción del salbutamol sobre el sistema cardiovascular y ocasionar efectos adversos. La interacción con los IMAO puede ocurrir hasta 2 semanas después de suspendidos.

El uso de anestésicos halogenados (como el sevoflurano, isoflurano o desflurano) en pacientes tratados con salbutamol podría incrementar el riesgo de efectos cardiovasculares adversos asociado a los agonistas beta-adrenérgicos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No reportadas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Una respuesta inadecuada a una dosis previamente efectiva del producto podría ser indicativo de un agravamiento de la condición clínica y de la necesidad de una reevaluación del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes informar al médico si se produce una falla terapéutica repentina y, así mismo, advertirles la importancia de no intentar corregir la situación aumentando la dosis o la frecuencia de administración.

Con el uso de agonistas beta-2 adrenérgicos se han reportado casos raros de broncoespasmo paradójico que se manifiestan con un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar (disnea) posterior a la administración del producto. Aunque no se conoce con precisión la causa, se cree que podría ser debido a hipersensibilidad. Los pacientes deben ser advertidos de dicha posibilidad y de la importancia, si se presenta la reacción, de suspender el tratamiento e informarlo de inmediato al médico.

Debido al efecto anticolinérgico del bromuro de ipratropio se recomienda usar el producto con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Igualmente, y debido a la acción simpatomimética del salbutamol, se recomienda también usar con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (como: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias, alteraciones del electrocardiograma o hipertensión arterial), hipertiroidismo, diabetes mellitus o desórdenes convulsivos.

Dado que la combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, se recomienda usar con precaución en tales casos.

Debido al contenido de bromuro de ipratropio en el medicamento, se han reportado complicaciones oftálmicas (como: visión borrosa, midriasis, dolor ocular, aumento de presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho) asociadas al contacto accidental o involuntario del producto con los ojos durante su administración. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de evitar que ello ocurra.

La eficacia y seguridad de la combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol en menores de 12 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque en los estudios con animales de experimentación no se observaron efectos adversos fetales con el bromuro de ipratropio, hubo evidencias de teratogenicidad asociada al salbutamol y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad del uso combinado de dichos principios por vía inhalatoria en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el bromuro de ipratropio y el salbutamol se excretan en la leche materna tras su inhalación oral, ni se dispone de información sobre la seguridad de su uso combinado durante la lactancia, se debe evitar la administración del producto en ese período. En caso de ser imprescindible su empleo por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No existe evidencia clínica ni experimental disponible que demuestre un efecto adverso sobre la fertilidad con el uso por vía inhalatoria oral del producto.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso del producto puede provocar vértigo, mareo, midriasis y visión borrosa, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones correspondientes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bromuro de ipratropio, salbutamol, atropina o sus derivados y a los excipientes de la formulación.

Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Como la absorción sistémica del bromuro de ipratropio tras su administración inhalatoria oral es de muy escasa magnitud y poca significancia clínica, las manifestaciones de una sobredosis del producto serán debidas al salbutamol. En tal sentido, podrían presentarse reacciones como: dolor anginoso, palpitations, taquicardia, hipertensión o hipotensión, arritmia, náuseas, boca seca, nerviosismo, mareos, cefalea, fatiga, reacciones psicóticas, temblor, hipopotasemia, hiperglicemia, acidosis metabólica y convulsiones.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad, y vigilancia estrecha de la función cardíaca, el equilibrio ácido-base y el potasio sérico. En casos graves podría considerarse el uso con precaución de un bloqueante beta-adrenérgico cardiosselectivo (como atenolol, bisoprolol, esmolol o metoprolol), teniendo en cuenta que el mismo puede provocar broncoespasmo (en especial, en pacientes con historia de broncoespasmo).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su empleo por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Al administrar el producto, evite el contacto con los ojos.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2026