
Salbutamol Base 0,1 mg/dosis (como Salbutamol Sulfato) en Suspensión Microcristalina para Aerosol

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

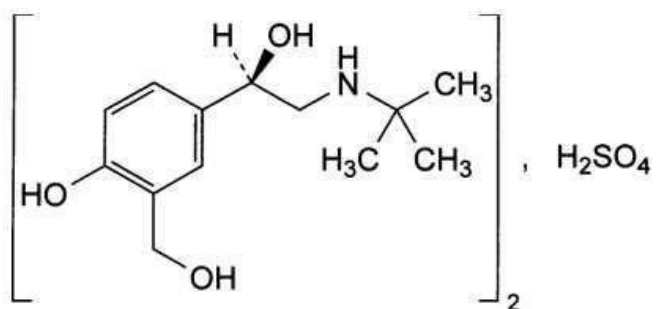
Salbutamol Base 0,1 mg/dosis (como Salbutamol Sulfato) en Suspensión Microcristalina para Aerosol

Código ATC: R03AC02

2. CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Agonistas de adrenoreceptores beta-2 selectivos.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA



Cada activación dispensa: Sulfato de salbutamol BP
Equivalente a Salbutamol0.1 mg
Propelente HFA 134^a.....c.s.p

Cada activación contiene:

Ingredientes	mg/activación
Sulfato de Salbutamol BP (Micronizado)	0.1205
Equivalente a Salbutamol	0.1
Propelente HFA 134a	59.875

4. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión Microcristalina para Aerosol

5. Vía de administración: inhalación oral

6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

6.1. Mecanismo de acción

La estimulación de agonistas en los receptores β_2 en el músculo liso de las vías aéreas resulta en la activación de la vía G_s -adenil ciclasa-cAMP-PKA y los eventos de fosforilación consecuentes que llevan a la relajación del músculo liso bronquial, revirtiendo efectivamente los eventos estimulados por Ca^{2+} que inician la contracción.

Un aumento de Ca^{2+} intracelular inicia la contracción al activar la miosina kinasa de cadena ligera (MLCK), aumentando el nivel de fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina y aumentando la interacción contráctil de actina y miosina. La estimulación de receptores β_2 activa la vía AMPc-PKA que revierte el proceso contráctil al reducir el Ca^{2+} intracelular, reduciendo la activación de MLCK y promoviendo la desfosforilación de las cadenas ligeras. PKA desfosforila varios sustratos blanco lo que resulta en: apertura de canales de Ca^{2+} activados por K^+ (K_{Ca}) (lo que facilita la hiperpolarización), disminución de la hidrólisis de fosfoinositidos (PI), aumento del intercambio Na^+/Ca^{2+} , aumento de la actividad Ca^{2+} -ATPasa, disminución de la actividad de MLCK y aumento de la actividad de MLC fosfatasa. Los receptores β_2 se puede acoplar a K_{Ca} vía G_s .

Los agonistas β_2 también pueden causar broncodilatación *in vivo* también indirectamente al inhibir la liberación de mediadores broncoconstrictores desde las células inflamatorias y neurotransmisores broncoconstrictores liberados por los nervios de las vías aéreas. Estos mecanismos incluyen:

Prevenición de la liberación de mediadores desde mastocitos pulmonares humanos aislados (vía receptores β_2).

Prevenición de filtración microvascular y por lo tanto el desarrollo de edema de la mucosa bronquial después de la exposición a mediadores, tales como histamina o leucotrieno D_4 .

Aumento en la secreción de moco desde las glándulas submucosa y el transporte de iones a través del epitelio de las vías aéreas, lo que puede mejorar el aclaramiento mucociliar, revirtiendo el aclaramiento defectuoso encontrado en el asma.

Reducción en la neurotransmisión en los nervios colinérgicos de las vías aéreas por una acción presináptica en los receptores β_2 para inhibir la liberación de acetilcolina.

Los agonistas β_2 no parecen tener un efecto inhibitorio significativo en la inflamación crónica de las vías aéreas en el asma, la cual sí es suprimida por corticosteroides. Esto puede estar relacionado a que los efectos de los agonistas β_2 en macrófagos, eosinófilos y linfocitos son desensibilizados rápidamente.

6.2. Indicaciones terapéuticas

Salbutamol se usa generalmente para tratamiento sintomático de broncoconstricción reversible causada por asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

También se usa profilácticamente para el asma inducida por el ejercicio y alérgenos.

6.3. Dosis y método de administración

Este producto está destinado para inhalación oral únicamente. El objetivo del tratamiento debe ser la dosificación individual.

Adultos y niños a partir de 12 años de edad

Alivio de los ataques: 1-2 inhalaciones según se requiera

Dosificaciones máximas: 8 inhalaciones por día

Para prevenir síntomas alérgenos o inducidos por ejercicios, se deben hacer dos inhalaciones 10-15 minutos antes de la exposición.

Niños menores de 12 años y mayores de 4 años

Alivio de los ataques: 1 inhalación según se requiera. La dosis puede incrementarse a dos inhalaciones si se requiere.

Máxima dosificación: aproximadamente 8 dosis por día

Para prevenir síntomas alérgenos o inducidos por ejercicios, una inhalación, o dos si fuera necesario, de 10-15 minutos antes de la actividad.

Manipulación

Es muy común una técnica defectuosa para inhalación con inhaladores presurizados. Es importante que el paciente sea instruido en la correcta técnica de inhalación. La técnica de inhalación del paciente se debe corroborar en cada visita al médico.

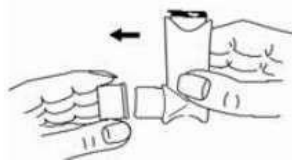
Preparar / Volver a preparar el dispositivo

Antes de usar Salbutamol por primera vez, o si no se ha usado durante 7 días o más, se debe revisar que el aerosol esté funcionando. La tapa protectora debe retirarse, agitar el inhalador y rociar dos veces al aire.

Instrucciones para su uso

Inhalar en posición sentada o de pie, donde sea posible.

1. Quitar la cubierta protectora. Revisar la parte interna y la parte externa para asegurarse de que la boquilla esté limpia.



2. Agitar bien el inhalador durante unos segundos antes de su uso.



3. Sostener el inhalador en posición vertical con el fondo del recipiente hacia arriba. Colocar el dedo pulgar en la base, debajo de la boquilla. El paciente debe respirar hacia afuera tanto como le sea posible, pero sin respirar en la boquilla.

4. Colocar la boquilla en la boca, entre los dientes, y los labios deben estar cerrados alrededor de ella, sin morderla.

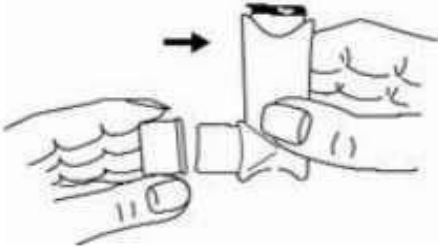
5. Inmediatamente después de iniciar la respiración por la boca, pulsar hacia abajo el recipiente para liberar una ráfaga sin dejar de respirar profunda y constantemente.



6. Sostener la respiración, tomar el inhalador con la boca y el dedo índice desde la parte superior del inhalador. Sostener la respiración por unos cuantos segundos, o tanto como le sea posible.

7. Si se requiere otra descarga, se debe mantener el inhalador en posición vertical y el paciente debe esperar aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos del 2 al 6.

8. Después de su uso, cubrir siempre la boquilla para mantenerla libre del polvo y pelusa. Recolocar la cubierta de la boquilla con firmeza y encajada en su posición.



Limpieza

Para impedir que el inhalador se bloquee, es importante limpiarlo al menos una vez a la semana, siguiendo las instrucciones a continuación. Si el inhalador se bloquea, se deben seguir las mismas instrucciones de limpieza.

Para limpiar el inhalador:

1. El envase de metal debe removerse de la pieza plástica del inhalador y la cubierta de la boquilla se debe retirar.

2. La pieza plástica y la cubierta de la boquilla se debe limpiar con agua tibia. Si se observa una acumulación del medicamento alrededor de la boquilla, el paciente **no** debe intentar desbloquearla con un objeto afilado, tal como un alfiler. Debe añadirse un detergente suave al agua, luego enjuagarse la boquilla profundamente con agua limpia antes de secarse. El recipiente de metal no se debe sumergir en agua.

3. La pieza plástica y la cubierta de boquilla deben dejarse secar en un lugar tibio. Debe evitarse el exceso de calor.

4. El recipiente y la cubierta de la boquilla se deben recolocar.

Contenido del inhalador:

El inhalador se debe agitar para revisar la cantidad de la medicina restante dentro de él. El Salbutamol no se debe usar si no se detecta líquido en el inhalador mientras se agita.

Uso en temperatura fría:

Si el inhalador se almacenó por debajo de 0°C, tiene que ser calentado en las manos del paciente durante

2 minutos, agitarse y rociarse dos veces en el aire antes de ser usado.

6.4. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al salbutamol o a cualquiera de los excipientes.

En el manejo de parto prematuro o amenaza de aborto.

6.5. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

El tratamiento de asma normalmente sigue un programa ajustado gradualmente, y la respuesta del paciente a la terapia debe monitorearse clínicamente y con pruebas de función pulmonar. Un aumento en el uso de agonistas beta-2 indica deterioro del asma y la necesidad de reevaluar el tratamiento.

Los broncodilatadores no deben ser el único o tratamiento principal en pacientes con asma persistente.

En los siguientes casos, el Salbutamol solamente se debe usar con precaución y si es estrictamente indicado:

Trastornos cardiacos graves, en particular infarto al miocardio reciente

Enfermedad coronaria, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y taquiarritmia

Hipertensión grave y no tratada

Aneurisma

Diabetes difícil de controlar

Feocromocitoma

Hipertiroidismo no controlado

Hipokalemia no tratada

Se pueden observar efectos cardiovasculares con medicamentos simpaticomiméticos, incluyendo el salbutamol. Hay alguna evidencia de datos post-comercialización y literatura publicada sobre apariciones raras de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Los pacientes con enfermedad cardíaca grave subyacente (es decir, enfermedad isquémica del corazón, taquiarritmia o enfermedad cardíaca grave) que están recibiendo salbutamol deben ser advertidos de buscar consejo médico si experimentan dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Se debe prestar atención en la evaluación de síntomas como disnea o dolor en el pecho, ya que estos pueden ser de origen respiratorio o cardíaco.

La hipokalemia se puede potenciar en casos de tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos y en hipoxia. El nivel sérico de potasio debe ser monitoreado en pacientes de riesgo, especialmente en el tratamiento de asma severa aguda con altas dosis de Salbutamol.

Cuando se inicia el tratamiento con Salbutamol en diabéticos, se recomiendan revisiones adicionales de los niveles de la glucosa sanguínea, ya que los agonistas beta₂ aumentan el riesgo de hiperglucemia.

Los bloqueadores de beta-adrenoreceptores no selectivos pueden inhibir completamente el efecto de salbutamol. En pacientes asma, la administración de fármacos bloqueadores de β -receptores está asociada con un riesgo de broncoconstricción severa. Por lo tanto, Salbutamol y medicamentos bloqueadores de β -receptores no selectivos usualmente no se deben prescribir conjuntamente.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente peligroso para la vida. Si el efecto de Salbutamol llega a ser menos efectivo, al paciente se le debe advertir que debe buscar atención médica, ya que las repetidas inhalaciones no deben retrasar el inicio de un tratamiento importante. El tratamiento con dosis aumentadas de corticosteroides debe considerarse.

Al igual que con otras terapias de inhalación, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con aumento de sibilancias inmediatamente después de la administración. Si esto llegara a ocurrir, la preparación se debe discontinuar de inmediato y reemplazarse con un tratamiento alternativo.

6.6. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La hipokalemia puede potenciarse en casos de tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos.

El Salbutamol y los fármacos bloqueadores de β -receptores no selectivos usualmente no se deben prescribir juntos. En pacientes con asma, la administración de fármacos bloqueadores de β -receptores se asocia con un riesgo de broncoconstricción grave.

Cuando se administran anestésicos halogenados, como halotano, metoxiflurano o enflurano a pacientes tratados con salbutamol, debe esperarse un aumento en el riesgo de disritmia e hipotensión severa. Si se planea una anestesia con anestésicos halogenados, se debe tener cuidado para garantizar que salbutamol no se usará al menos 6 horas antes de iniciar la anestesia.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

La hipokalemia inducida por el salbutamol puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias inducidas por digoxina.

6.7. Reacciones adversas

Los efectos no deseados se clasifican de acuerdo con el sistema y órgano y frecuencia. El rango de la frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10,000$) y se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Los efectos no deseados muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se obtuvieron de estudios clínicos.

Los efectos no deseados muy raros se obtuvieron de los reportes espontáneos post comercialización. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

Sistema de Órganos	Efectos no deseados	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión, colapso	Muy raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor, dolor de cabeza	Frecuente
	Hiperactividad, trastornos del sueño, hiperexcitabilidad, alucinaciones	Muy raro
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuente
	Palpitaciones	Poco común
	Arritmia cardiaca (por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Muy raro
	Isquemia miocárdica	Se desconoce
Trastornos vasculares	Vasodilatación periférica	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos paradójicos	Muy raro
Trastornos gastrointestinales	Irritación en la boca y la garganta	Poco frecuente
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Frecuente

Los efectos típicos no deseados de agonistas- β_2 , tales como temblores musculoesqueléticos y palpitaciones pueden ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento, y a menudo son dosis dependientes. Al igual que con otras terapias de inhalación, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en la sibilancia después de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con una presentación

alternativa o un broncodilatador de acción rápida diferente. El salbutamol se debe discontinuar inmediatamente, el paciente debe ser valorado, y si fuera necesario, establecer una terapia alternativa.

6.8. Sobredosis

Síntomas de una sobredosis

En caso de sobredosis, las reacciones adversas ya mencionadas pueden aparecer muy rápidamente y posiblemente en un grado mayor.

Los síntomas típicos son:

- ✓ Taquicardia, palpitations, arritmias, agitación, disomnia, dolor de pecho y temblor severo, particularmente afecta las manos, pero también el cuerpo entero.
- ✓ Malestares gastrointestinales que incluyen náuseas, particularmente después de intoxicación oral.
- ✓ Se han observado poco frecuentemente reacciones psicóticas después de dosis excesivas de Salbutamol.
- ✓ En asociación con sobredosis de salbutamol, pueden ocurrir desplazamientos de potasio en el espacio intracelular con la consecuencia de hipopotasemia así como hiperglicemia.

Medidas terapéuticas en caso de una sobredosis

El tratamiento de sobredosis con beta-simpaticomiméticos es principalmente sintomático. Se pueden recomendar las siguientes medidas:

- ✓ Se debe considerar el lavado gástrico si se ingieren grandes cantidades del medicamento inadvertidamente. El carbón activado y los laxantes pueden tener una influencia positiva en una absorción no deseada.
- ✓ Los síntomas cardíacos se pueden tratar con un beta bloqueador cardioselectivo, pero debe tenerse en mente que hay riesgo elevado de que ocurra bronco-espasticidad en pacientes con asma bronquial.
- ✓ Se indica un monitoreo ECG para supervisión cardíaca.
- ✓ En caso de hipotensión más pronunciada, se recomienda reemplazo de volumen (por ejemplo, sustitutos de plasma).

Se debe esperar el desarrollo de hipopotasemia, por eso se deben recomendar un monitoreo adecuado del balance de electrolitos y, si fuera necesario, sustituciones mientras se pone atención a un tratamiento precedente con otros medicamentos que puedan inducir hipopotasemia, hiperlipidemia, y cetonemia.

7. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

7.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, agonistas de adrenoreceptores beta-2 selectivos.

El salbutamol es un estimulante de los receptores beta adrenérgicos con un efecto selectivo sobre los receptores beta₂ de los bronquios, que produce broncodilatación. El efecto broncodilatador ocurre a los pocos minutos después de la inhalación y alcanza su efecto máximo después de 30-60 minutos.

Generalmente dura un mínimo de 4 horas. Con la inhalación, el efecto broncodilatador no está relacionado con la concentración sérica.

Los estimulantes adrenérgicos beta₂ también han mostrado que aumentan el reducido aclaramiento

mucociliar que ocurre en la enfermedad pulmonar obstructiva, y así facilita la expectoración de la secreción viscosa.

La sustancia activa en Salbutamol es sulfato de salbutamol micronizado suspendido en propelente líquido no basado en freón (norflurano), que no afecta en forma adversa la capa de ozono de la tierra.

7.2. Propiedades farmacocinéticas

El salbutamol administrado intravenosamente tiene una media vida de 4 a 6 horas y se elimina parcialmente en forma renal y parcialmente por medio del metabolismo al 4'-O-sulfato (sulfato fenólico) inactivo que también se excreta principalmente por la orina. Las heces son una vía menor de excreción.

Después de la administración por la vía inhalada, entre el 10 y el 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias inferiores. El resto queda retenido en el sistema de liberación o se deposita en la orofaringe de donde es tragado.

La fracción depositada en las vías respiratorias se absorbe en los tejidos pulmonares y en la circulación, pero no se metaboliza en el pulmón. Al alcanzar la circulación sistémica se convierte en accesible al metabolismo hepático y se excreta, principalmente en la orina, como fármaco inalterado y como el sulfato fenólico.

La porción tragada de una dosis inhalada se absorbe del tracto gastrointestinal y experimenta metabolismo de primer paso considerable hacia el sulfato fenólico. Ambos fármacos inalterados y conjugados se excretan principalmente en la orina. La mayor parte de una dosis de salbutamol dada intravenosamente, oralmente o por inhalación se excreta en 72 horas. El salbutamol está unido a las proteínas plasmáticas en un 10%.

8. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

8.1. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. No congelar, no exponer al producto a temperaturas superiores a los 50°C. Debe almacenarse horizontalmente o en posición invertida, con la boquilla apuntando hacia abajo. Debe evitarse el contacto con los ojos. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

9. REFERENCIAS

British Pharmacopeia. BP 2016 (Update)- Monograph: Medicinal and Pharmaceutical Substances- Salbutamol Sulfate. 2016.

- ✓ SPC AirSalb CFC-free inhaler 100 microgram/dose, Sandoz Limited. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22405>. Consultado 12-12-2016
- ✓ Salamol Easi-Breathe, Teva UK Limited. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31697>. Consultado 12-12-2016
- ✓ Pulmonary Pharmacology. In: Hilal-Dandan R, Brunton LL. eds. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e* New York, NY: McGraw-Hill;. <http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1810§ionid=124493901> . Accesado 12 de diciembre, 2016

Revisión: setiembre, 2019