

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Berodual® PA
Forma farmacéutica:	Aerosol
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un frasco presurizado con 10 mL, con válvula dosificadora.
Titular del Registro Sanitario, país:	Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V., México.
Fabricante, país:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-09-031-R03
Fecha de Inscripción:	20 de febrero de 2009.
Composición:	
Cada inhalación contiene:	
Bromuro de ipratropio anhidro (eq. a 0,021 mg de bromuro de ipratropio monohidratado)	0,020 mg
Bromhidrato de fenoterol	0,050 mg
Etanol anhidro	1,0313 mg
HFA-13a	39,070 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Broncodilatador útil para la prevención y tratamiento de los síntomas de enfermedades que cursen con obstrucción crónica de la vía aérea con broncoespasmo reversible como el asma bronquial y, especialmente, la bronquitis crónica con o sin enfisema pulmonar. Debe considerarse un tratamiento concomitante anti-inflamatorio para pacientes con asma bronquial y en aquellos pacientes con enfermedad obstructiva crónica que responde a la administración de esteroides.

Contraindicaciones:

BERODUAL®PA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol o a sustancias similares a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto.

BERODUAL®PA también está contraindicado en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Precauciones:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de BERODUAL®PA, según lo demostrado por casos raros de urticaria, angioedema, erupción cutánea, broncoespasmo, edema orofaríngeo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójal

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que BERODUAL®PA provoque un broncoespasmo paradójal, cuadro potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójal, debe suspenderse de inmediato el uso de BERODUAL®PA y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

BERODUAL®PA debe usarse con precaución en los pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo estrecho. Se han presentado casos aislados de complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista de los receptores beta adrenérgicos, ha entrado en contacto con los ojos.

La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En el caso de presentarse cualquier combinación de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y realizar de inmediato una consulta con un especialista.

Por ende, se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar BERODUAL®PA.

Debe tenerse la precaución de evitar que el producto entre en contacto con los ojos.

Efectos sistémicos

En las afecciones que se citan a continuación, BERODUAL®PA puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas:

Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos, hipertiroidismo, feocromocitoma, o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Efectos cardiovasculares

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos cardiovasculares con los simpaticométicos, entre los cuales figura BERODUAL®PA. Existe cierta evidencia, obtenida a partir de datos de post-comercialización y bibliografía publicada, de casos infrecuentes (raros) de isquemia de miocardio asociada con beta-agonistas. Debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo BERODUAL®PA que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio.

Hipopotasemia

Pueden producirse cuadros de hipopotasemia potencialmente seria como consecuencia del tratamiento con agonistas beta2 (ver la sección "Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental").

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden tener una mayor propensión a padecer alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Disnea

Debe indicarse a los pacientes que en caso de disnea aguda que empeora rápidamente deberá consultarse inmediatamente al médico.

Uso prolongado:

En pacientes con asma bronquial, BERODUAL®PA se debe usar solo según necesidad. En pacientes con EPOC leve puede ser preferible el tratamiento demanda (orientado a los síntomas) en lugar de un uso en forma regular.

Debe considerarse agregar o aumentar el tratamiento anti-inflamatorio para el control de la inflamación de las vías respiratorias y para prevenir el deterioro del control de la enfermedad en pacientes con asma bronquial y en pacientes con EPOC que responden al uso de esteroides.

El incremento en el uso de productos beta₂-agonistas tales como BERODUAL®PA en una base regular como control de síntomas de obstrucción bronquial puede sugerir un descontrol clínico. Si la obstrucción bronquial empeora, el simple incremento en el uso de beta₂-agonistas tales como BERODUAL®PA más allá de la dosis recomendada por períodos extensos de tiempo no es apropiado e incluso puede ser peligroso. En esta situación, el plan de tratamiento y, en particular, el adecuado tratamiento anti-inflamatorio con corticoides inhalados, deberá revisarse con la finalidad de prevenir deterioro potencialmente amenazante de la vida en el control de la enfermedad.

El uso de otros broncodilatadores simpaticomiméticos en conjunto con BERODUAL®PA únicamente deberá realizarse bajo supervisión médica (Ver sección de “Interacciones medicamentosas y de otro género”).

Advertencias respecto del dopaje:

El uso de BERODUAL®PA puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, es decir, en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje).

No existen estudios específicos acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o el uso de maquinaria. Sin embargo, los pacientes deberán ser advertidos que pueden experimentar efectos indeseables BERODUAL®PA.

Por lo cual, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinaria.

Los pacientes que experimenten cualquiera de estos eventos, deberán sustraerse de tales actividades.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La boquilla plástica se ha diseñado especialmente para usar con BERODUAL®PA Aerosol para asegurar que usted siempre reciba la cantidad adecuada del medicamento. La boquilla nunca debe usarse con otro dosificador de aerosol ni el dosificador BERODUAL®PA Aerosol debe usarse con cualquier otra boquilla que no sea la proporcionada con el producto.

El contenedor está bajo presión y no debe abrirse a la fuerza o exponerse a temperaturas superiores a los 50°C.

Efectos indeseables:

Muchos de los efectos adversos listados se pueden asignar a las propiedades anticolinérgicas y beta-adrenérgicas de BERODUAL®PA. Como sucede con todos los tratamientos inhalatorios, BERODUAL®PA puede producir síntomas de irritación local. Las reacciones adversas se identificaron a partir de datos obtenidos en ensayos clínicos y de farmacovigilancia durante el período posterior a la aprobación de la droga.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron tos, boca seca, dolor de cabeza, temblor, faringitis, náuseas, mareos, disfonía, taquicardia, palpitaciones, vómitos, aumento de la presión arterial sistólica y nerviosismo.

Trastornos del sistema inmune:

Reacción anafiláctica

Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos:

Nerviosismo

Agitación

Trastorno mental

Trastornos del sistema nervioso:

Dolor de cabeza

Temblor

Mareos

Trastornos oculares:

Glaucoma

Aumento de la presión intraocular

Trastornos de la acomodación

Midriasis

Visión borrosa

Dolor ocular

Edema corneal

Hiperemia conjuntival

Visión de halos

Trastornos cardíacos:

Taquicardia, aumento de la frecuencia cardíaca

Palpitaciones

Arritmia

Fibrilación auricular

Taquicardia supraventricular

Isquemia miocárdica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Faringitis

Disfonía

Broncoespasmo

Irritación de la garganta

Edema faríngeo

Laringoespasma

Broncoespasmo paradójico

Sequedad de garganta

Trastornos digestivos:

Vómitos

Náuseas

Boca seca

Estomatitis

Glositis

Trastornos de la motilidad gastrointestinal:

Diarrea

Constipación

Edema bucal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria

Erupción

Prurito

Angioedema

Hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular

Espasmos musculares

Mialgia

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria

Exploraciones complementarias

Aumento de la presión arterial sistólica

Disminución de la presión arterial diastólica

Posología y método de administración:

La dosis debe ser adaptada al requerimiento individual.

Las dosis recomendadas para adultos y niños mayores de 6 años son las siguientes:

Episodios agudos de asma:

Dos disparos son suficientes para aliviar con los síntomas en la mayoría de los casos. En casos más severos, si la respiración no ha mejorado notablemente después de 5 minutos, pueden administrarse dos disparos más.

Si un episodio no ha sido aliviado después de 4 disparos, pueden requerirse disparos adicionales. En dichos casos, los pacientes deberán consultar con su médico y/o trasladarlos al hospital más cercano.

Tratamiento a largo plazo o intermitente (en el asma, BERODUAL®PA Aerosol se debe usar solo según necesidad):

1 a 2 inhalaciones en cada administración, hasta un máximo de 8 disparos por día (promedio: 1 a 2 inhalaciones, tres veces por día).

En niños BERODUAL®PA Aerosol, solo debe administrarse por prescripción mediante y siempre bajo la supervisión de un adulto.

Los pacientes deben ser informados sobre la correcta administración de la Aerosol para asegurar el éxito del tratamiento (véase Instrucciones de uso).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La coadministración crónica de BERODUAL®PA con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración crónica de BERODUAL®PA con otros anticolinérgicos.

Otros α -adrenérgicos, anticolinérgicos y derivados de la xantina (como teofilina) pueden incrementar el efecto broncodilatador. La administración conjunta con otros betamiméticos, anticolinérgicos disponibles por vía sistémica y derivados de la xantina (p.ej. teofilina) puede incrementar las reacciones adversas.

Durante la administración concurrente de beta-bloqueadores, puede ocurrir una potencial y severa reducción de la broncodilatación. La hipopotasemia inducida por los beta₂ agonistas puede verse incrementada con el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticosteroides y diuréticos. Esto debe tenerse en cuenta particularmente en pacientes con obstrucción grave de la vía aérea.

La hipopotasemia puede dar lugar a un incremento en la susceptibilidad a arritmias en pacientes que se encuentran recibiendo dioxina. Adicionalmente, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia en el ritmo cardiaco. Se recomienda la vigilancia de los niveles de potasio sérico en dichas situaciones.

Los fármacos que contienen beta₂ agonistas deben ser administrados con precaución en pacientes tratados con inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos, debido a que puede aumentar la acción de los agonistas beta-adrenérgicos.

La susceptibilidad a los efectos cardiovasculares del beta-agonista, puede verse incrementada durante la inhalación de anestésicos de hidrocarburo halogenados tales como el halotano, tricloroetileno y enflurano.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

Tras la administración de BERODUAL®PA puede producirse una reducción dosis-dependiente transitoria del potasio en suero.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

No han sido desarrollados estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad. Sin embargo, en estudios in vivo e in vitro revelaron que ni el fenoterol ni el ipratropio tienen potencial mutagénico.

Asimismo, los estudios de carcinogenicidad llevados a cabo durante dos años con la administración por vía inhalada de fenoterol y administración oral de ipratropio en ratas y ratones, revelaron que no existen efectos patológicos oncogénicos.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol ni sobre cada uno de los dos componentes de la combinación. Los estudios no clínicos realizados con los componentes individuales bromuro de ipratropio

y bromhidrato de fenoterol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (Ver la sección "Toxicología").

Toxicología

Los estudios de toxicidad con dosis únicas con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol en proporción 1/2,5 (bromuro de ipratropio/bromhidrato de fenoterol) en ratones y ratas tras la administración oral, intravenosa e inhalatoria, mostraron niveles bajos de toxicidad aguda. Comparados con los componentes individuales, los valores de la LD50 de la combinación fueron determinados principalmente por el componente bromuro de ipratropio que por el bromhidrato de fenoterol sin indicios de potenciación.

Se realizaron estudios de toxicidad con dosis repetidas con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol en ratas (vía oral e inhalatoria) y perros (vía intravenosa e inhalatoria) durante períodos hasta de 13 semanas. Solo se observaron efectos tóxicos menores con concentraciones hasta varios cientos de veces superiores a las recomendadas en el hombre. Se observaron cicatrices en el miocardio ventricular izquierdo en sólo uno de los animales del grupo que recibió la dosis más elevada (84 µ/kg/día) en el estudio de 4 semanas de administración intravenosa en perros. En el estudio de 13 semanas por vía oral en ratas y en el estudio de 13 semanas por vía inhalatoria en perros no se observaron cambios toxicológicos más allá de lo proporcional a los componentes individuales.

No hubo indicación de potenciación con la combinación, comparada con los componentes individuales. Todos los efectos adversos observados son bien conocidos para el bromhidrato de fenoterol y el bromuro de ipratropio.

Tras la administración por vía inhalatoria de la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol a ratas y conejos, no se produjeron efectos teratogénos. Tampoco se observaron efectos teratogénos después de administrar bromuro de ipratropio, ni tras la inhalación de bromhidrato de fenoterol. Tras la administración oral de dosis >25 mg/kg/día (conejo) y >38,5 mg/kg/día (ratón) el bromhidrato de fenoterol indujo un aumento de la tasa de malformaciones.

Las malformaciones observadas se consideran un efecto de clase de los fármacos beta-agonistas. No hubo alteración de la fertilidad en la rata con dosis orales hasta de 90 mg/kg/día de bromuro de ipratropio y hasta de 40 mg/kg/día de bromhidrato de fenoterol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad con la combinación. Los estudios in vitro e in vivo mostraron que ni el bromhidrato de fenoterol ni el bromuro de ipratropio tienen potencial mutágeno.

No se realizaron estudios sobre carcinogenia con la combinación. No se demostraron efectos oncogénos ni carcinogénos en estudios a largo plazo realizados en ratones y ratas con bromuro de ipratropio. Se realizaron estudios sobre carcinogenia con bromhidrato de fenoterol tras la administración oral (ratón, 18 meses; rata, 24 meses) y tras la administración inhalatoria (rata, 24 meses). Con dosis orales de 25 mg/kg/día se observó aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos con actividad mitótica variable en ratones y de leiomiomas mesováricos en ratas. Estos hallazgos son efectos reconocidos causados por la acción local de los fármacos beta-adrenérgicos sobre las células musculares lisas uterinas de ratones y ratas. Tomando en cuenta el nivel actual de la investigación, estos resultados no son aplicables al ser humano. Todas las otras neoplasias halladas se consideraron comunes, del tipo que se encuentra espontáneamente en las cepas usadas, y no mostraron un aumento biológicamente importante de la incidencia como resultado del tratamiento con bromhidrato de fenoterol.

Uso en Embarazo y lactancia:

Datos preclínicos combinados con la experiencia disponible en humanos, han demostrado que no hay evidencia de efectos indeseables en el embarazo durante la administración de fenoterol o ipratropio. Sin embargo, deberán observarse las precauciones normales, en cuanto al uso de los medicamentos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Deberá tomarse en cuenta el efecto del fenoterol en la inhibición de las contracciones uterinas.

Estudios no clínicos demuestran que el bromuro de fenoterol es excretado por la leche materna. Se desconoce si el ipratropio se excreta por la leche materna. Siendo poco probable que el ipratropio llegue en cantidades considerables al producto, especialmente cuando se administra en aerosol. Sin embargo, se debe tener especial precaución al administrar BERODUAL®PA a madres que están lactando.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Síntomas:

Los efectos de la sobredosis están relacionados principalmente con el fenoterol.

Los síntomas esperados con sobredosis son aquéllos en donde existe una dosificación excesiva de estimulantes beta-adrenérgicos. Los más destacados son taquicardia, palpitaciones, temblor, hipertensión, hipotensión, ensanchamiento en la presión del pulso, dolor de angina, arritmias y enrojecimiento facial. También se ha observado acidosis metabólica e hipopotasemia con fenoterol, cuando se administra en dosis mayores que las recomendadas para las indicaciones aprobadas de BERODUAL®PA Aerosol.

Los síntomas que se relacionan con el bromuro de ipratropio (como son boca seca y alteraciones en el acomodamiento visual) son leves debido a que la disponibilidad sistémica en la inhalación del ipratropio es muy baja.

Tratamiento:

Debe interrumpirse el tratamiento con BERODUAL®PA. Debe considerarse la posibilidad de efectuar un monitoreo de los valores de electrolitos y del equilibrio ácido-base.

Administración de sedantes, tranquilizantes y, en casos graves, medidas de terapia intensiva.

Como antídotos específicos se recomiendan bloqueadores del beta-receptor, de ser posible beta uno selectivos. Casi siempre deberá considerarse un incremento en la obstrucción bronquial, por lo que la dosis deberá ajustarse cuidadosamente en pacientes con asma bronquial o EPOC ya que existe el riesgo de precipitar un broncoespasmo grave, el cual puede ser fatal.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

Código ATC: R03AL01

El efecto terapéutico de Berodual PA es producido por un efecto tópico en la vía aérea. La farmacodinámica de la broncodilatación por tanto, no se relaciona con la farmacocinética de los componentes activos de la preparación.

El efecto terapéutico de la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol se produce por su acción local en las vías aéreas. La farmacodinámica de la

broncodilatación por tanto, no se relaciona con la farmacocinética de los componentes activos de la preparación.

En general, tras la inhalación, del 10 al 39% de la dosis se deposita en los pulmones, lo cual depende de la formulación, la técnica y el dispositivo de inhalación, mientras que el resto de la dosis administrada se deposita en la boquilla y en la parte superior del tracto respiratorio (orofaringe). Una cantidad similar de la dosis se deposita en el tracto respiratorio tras la inhalación mediante un aerosol dosificador, con HFA. En particular tras la inhalación de la solución acuosa a través del inhalador RESPIMAT®, se observó experimentalmente que la deposición pulmonar aumenta más de 2 veces, en comparación con el aerosol dosificador. La deposición orofaríngea disminuyó en forma correspondiente y es significativamente menor con el inhalador RESPIMAT® en comparación con el inhalador de aerosol dosificador. La porción de la dosis depositada en los pulmones alcanza la circulación rápidamente (en minutos). La cantidad de principio activo depositada en la orofaringe es deglutida lentamente y pasa al tubo digestivo. Por consiguiente la exposición sistémica está en función de la biodisponibilidad tanto oral como pulmonar.

No hay pruebas de que la farmacocinética de ambos principios activos de la combinación difiera de la de cada uno de sus componentes por separado.

Bromhidrato de fenoterol:

La porción ingerida se metaboliza principalmente a conjugados de sulfato. La biodisponibilidad absoluta seguida de la administración oral es baja (aproximadamente de 1.5%).

Después de la administración intravenosa el fenoterol libre y el conjugado representan aproximadamente el 15% y el 27% de la dosis administrada en la orina de 24 horas. Tras la inhalación a través del inhalador BERODUAL®PA alrededor del 1% de la dosis inhalada se excreta como fenoterol libre en la orina de 24 horas. Sobre la base de estos datos, se estima que la biodisponibilidad sistémica total de las dosis inhaladas de bromhidrato de fenoterol es del 7%.

Se calcularon los parámetros cinéticos que describen la disposición del fenoterol a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. Tras la administración intravenosa, las curvas de concentración plasmática-tiempo se pueden describir como un modelo de 3 compartimientos, donde la vida media terminal es de alrededor de 3 horas. En este modelo de 3 compartimientos el volumen de distribución aparente del fenoterol en estado de equilibrio (V_{dss}) es de aproximadamente 189 L ($\approx 2,7$ L/kg).

Alrededor del 40 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas.

Estudios preclínicos en ratas mostraron que fenoterol y sus metabolitos no atraviesan la barrera hematoencefálica. El fenoterol tiene una depuración total de 1,8 L/min y una depuración renal de 0,27 L/min.

En un estudio de balance de excreción, la excreción renal acumulativa (2 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (como compuesto de origen y todos los metabolitos) representó el 65% tras la administración intravenosa; la radioactividad total excretada por las heces fue del 14,8% de la dosis. Tras la administración oral, la radioactividad total excretada en la orina fue aprox. del 39% de la dosis y la radioactividad total excretada en las heces fue del 40,2% de la dosis en 48 horas.

Bromuro de ipratropio

La excreción renal acumulativa (0-24 h) de ipratropio (compuesto de origen) se aproxima al 46% tras la administración de una dosis intravenosa, es inferior al 1% tras la administración oral y es aproximadamente del 3 al 13% de una dosis inhalada mediante el aerosol dosificador BERODUAL®PA. Sobre la base de estos datos, la biodisponibilidad sistémica total de las dosis orales e inhaladas de bromuro de ipratropio se estima del 2% y del 7% al

28%, respectivamente. Teniendo esto en cuenta, las porciones ingeridas de la dosis de bromuro de ipratropio no contribuyen de manera relevante a la exposición sistémica.

Se calcularon los parámetros cinéticos que describen la disposición de ipratropio a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. Se observa una rápida declinación bifásica de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (V_{dss}) es aproximadamente de 176 litros ($\approx 2,4$ l/kg). La unión del fármaco con las proteínas plasmáticas es mínima (menos de 20%). Estudios preclínicos en ratas y perros mostraron que ipratropio, una amina cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La vida media de la fase de eliminación terminal es de alrededor de 1,6 horas. El bromuro de ipratropio presenta una depuración total de 2,3 L/min y una depuración renal de 0,9 L/min. Tras la administración intravenosa alrededor del 60% de la dosis es metabolizada, probablemente en su mayor parte en el hígado, por oxidación.

En un estudio de balance de excreción, la excreción renal acumulativa (6 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (como compuesto de origen y todos los metabolitos) representó el 72,1% tras la administración intravenosa, 9,3% tras la administración oral y 3,2% tras la inhalación. La radioactividad total excretada por las heces fue del 6,3% tras la aplicación intravenosa, del 88,5% luego de la administración oral y del 69,4% después de la inhalación. Con respecto a la excreción de la radioactividad relacionada con el fármaco tras la administración intravenosa, la principal vía de excreción fue la renal. La semivida de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco (compuesto de origen y metabolitos) es de 3,6 horas. La unión de los principales metabolitos urinarios con los receptores muscarínicos es insignificante, por lo que los metabolitos se consideran inactivos.

BERODUAL®PA contiene dos ingredientes activos con efecto broncodilatador: el bromuro de ipratropio que presenta un efecto anticolinérgico y el bromhidrato de fenoterol un agente beta-adrenérgico.

El bromuro de ipratropio es un compuesto cuaternario de amonio con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolítico). En estudios preclínicos, inhibió el reflejo vagal por la acción antagonista de la acetilcolina, el agente transmisor liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos previenen el incremento de la concentración de Ca^{++} provocado por la interacción de la acetilcolina con los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial. La liberación de Ca^{++} es mediada por el sistema de segundo mensajero que consiste en IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol).

La broncodilatación seguida de la inhalación del bromuro de ipratropio es en inicio local, con efecto sitio-específico y no sistémico.

Evidencia no clínica y clínica sugiere que no hay efecto dañino del bromuro de ipratropio en la mucosa de la vía aérea, depuración mucociliar e intercambio gaseoso.

El bromhidrato de fenoterol es un agente simpaticomimético directo, en el rango de dosis terapéuticas es estimulante selectivo de los beta 2-receptores. La estimulación de los receptores beta uno se da en rangos de administración de dosis mayores. La ocupación de los receptores activa la adenilatociclasa por medio de la estimulación de la proteína Gs. El incremento del AMPc activa a la proteína cinasa A la cual fosforila proteínas blanco de las células del músculo liso. Esto a su vez da como resultado la fosforilación de cadenas ligeras de miosina en la cinasa, inhibición de la hidrólisis del fosfoinositol y la apertura de canales de calcio de alta conductancia a su vez activados por potasio.

El fenoterol relaja los bronquios y el músculo liso vascular y protege contra el estímulo broncoconstrictor como los causados por la histamina, metacolina, aire frío y alérgenos (respuesta temprana). Después de su administración se inhibe a los mediadores broncoconstrictores y pro-inflamatorios de los mastocitos. Además, se ha demostrado que a dosis altas de fenoterol se da un incremento en la depuración mucociliar.

Posterior a la administración oral, es donde frecuentemente se alcanzan las concentraciones más altas en plasma y aún más después de la administración intravenosa que inhibe la motilidad uterina. Incluso a dosis más altas, se observan efectos metabólicos como lipólisis, glucogenólisis, hiperglucemia e hipopotasemia, ésta última a causa de un incremento en la recaptura del potasio dada primeramente por el músculo esquelético. Los efectos beta-adrenérgicos en el corazón tales como un incremento en el ritmo cardiaco y la propiedad para contraerse se deben a los efectos vasculares del fenoterol, en cambio, la estimulación de los receptores beta₁ se da a dosis supraterapéuticas y ocasiona estimulación de los receptores beta₂. Se han reportado prolongaciones del segmento QTc, como es el caso de otros agentes beta-adrenérgicos, sin embargo, para las soluciones presurizadas para inhalar de fenoterol éstas fueron discretas y se observaron a dosis más altas de las recomendadas. Sin embargo, la exposición sistémica tras la administración con nebulizadores (solución nebulizable, solución nebulizable en viales monodosis) podría ser mayor que con las dosis recomendadas de la solución inhalable presurizada. El significado clínico no se ha establecido. El temblor es un efecto frecuentemente observado de los beta-agonista. A diferencia de los efectos en el músculo liso bronquial, los efectos sistémicos de los beta-agonistas sobre la musculatura esquelética están sujetos al desarrollo de la tolerancia.

El uso concurrente de estos dos ingredientes activos dilata los bronquios debido a que afecta diferentes sitios de acción farmacológicos. Los ingredientes activos se complementan mutuamente en la acción espasmolítica que ejercen sobre el músculo liso bronquial y permiten un uso terapéutico amplio en el campo de los desórdenes broncopulmonares asociados con la constricción del tracto respiratorio. La acción complementaria es tal, que sólo se requiere una muy baja proporción del componente β -adrenérgico para obtener el efecto deseado, facilitando la adecuación de dosis individuales para cada paciente con un mínimo de reacciones adversas.

Eficacia y seguridad clínicas

En pacientes con asma y con EPOC, demostró eficacia superior comparada con los componentes individuales, ipratropio o fenoterol. Dos estudios (uno en pacientes con asma, otro en pacientes con EPOC) han demostrado que BERODUAL[®]PA es tan eficaz como una doble dosis de fenoterol sin ipratropio, pero fue mejor tolerado en estudios de dosis acumulativa.

En casos que cursen con broncoconstricción aguda, BERODUAL[®]PA es efectivo de tal manera que resulta una elección adecuada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de enero de 2015.