Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5519

BUENOS AIRES, 31 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010294-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto BERODUAL / IPRATROPIO - FENOTEROL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR, IPRATROPIO 25 mg/100 ml – FENOTEROL 50 mg/100 ml, autorizado por el Certificado N° 36.484.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5519

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 38 a 47, 52 a 61 y 66 a 75, e información para el paciente de fojas 48 a 51, 62 a 65 y 76 a 79, desglosando de fojas 38 a 47 y 48 a 51, para la Especialidad Medicinal denominada BERODUAL / IPRATROPIO - FENOTEROL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR, IPRATROPIO 25 mg/100 ml – FENOTEROL 50 mg/100 ml, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.484 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5519

disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente,. Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010294-14-8

DISPOSICIÓN Nº 5519

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

INFORMACION AL PROFESIONAL

5519

BERODUAL®

IPRATROPIO

FENOTEROL

Solución para nebulizar

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

Cada 100 ml contienen:

Bromuro de ipratropio	25 mg
Bromhidrato de fenoterol	50 mg

en un excipiente de cloruro de benzalconio, edetato sódico, cloruro sódico, ácido clorhídrico 1 N y agua desmineralizada, c.s.p. 100 ml.

ACCION TERAPEUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas.
CODIGO ATC: R03AL01

INDICACIONES:

BERODUAL® es un broncodilatador para la prevención y el tratamiento de los síntomas de las enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias con limitación reversible del flujo aéreo como el asma y especialmente la bronquitis crónica, con o sin enfisema.
Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) que responden a los esteroides.

ACCION FARMACOLOGICA:

BERODUAL® contiene 2 broncodilatadores: bromuro de ipratropio con efecto anticolinérgico y bromhidrato de fenoterol como agente beta adrenérgico.
El bromuro de ipratropio es un compuesto de amonio cuaternario con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En estudios preclínicos, inhibe los reflejos vagales antagonizando la acción de la acetilcolina, el agente de transmisión liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos previenen el aumento de la concentración intracelular del monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico) causado por la interacción de acetilcolina con el receptor muscarínico en el 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 luego de la inhalación de ipratropio es un efecto primariamente local, sitio específico, no sistémico.

La evidencia no clínica y clínica no sugiere efectos perjudiciales del bromuro de ipratropio sobre la secreción mucosa de las vías aéreas, la depuración mucociliar o el intercambio gaseoso.
Fenoterol es un agente simpaticomimético de acción directa, estimulante selectivo de los receptores $beta_2$ en el rango de dosis terapéuticas. La estimulación de receptores $beta_1$ produce efecto en un rango

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

de dosis mayor. La ocupación de receptores $beta_2$ activa la adenil ciclasa a través de una proteína estimuladora G_S.

5519

El aumento en el AMP cíclico activa la proteinquinasa A que fosforila entonces proteínas en las células musculares lisas. Esto a su vez lleva a la fosforilación de la quinasa de la cadena liviana de la miosina, la inhibición de la hidrólisis del fosfoinosítido y la apertura de canales de potasio de gran conductancia activados por calcio.

Fenoterol relaja el músculo liso bronquial y vascular y protege contra la broncoconstricción estimulada por histamina, metacolina, aire frío y alérgenos (respuesta temprana). Después de la administración aguda, se inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictores y pro-inflamatorios de los mastocitos. Además, se ha demostrado el aumento de la depuración mucociliar después de la administración de dosis de fenoterol(0,6 mg).
Concentraciones plasmáticas más elevadas, que se alcanzan con mayor frecuencia con la administración oral, o aún más altas, con la administración intravenosa, inhiben la motilidad uterina. Se observaron también efectos metabólicos con dosis mayores: lipólisis, gluconeogénesis, hiperglucemia e hipokalemia, esta última causada por el aumento de la captación de K^+ en el músculo esquelético principalmente.

Los efectos beta adrenérgicos sobre el corazón, como aumento en la frecuencia cardíaca y la contractilidad son causados por los efectos vasculares del fenoterol, la estimulación del receptor $beta_2$ cardíaco y, a dosis supraterapéuticas, por estimulación del receptor $beta_1$. Al igual que con otros agentes beta-adrenérgicos, se han informado prolongaciones del intervalo QTc. Con aerosoles dosificadores con fenoterol estos efectos fueron discretos y se observaron con la administración de dosis más altas que las recomendadas. Sin embargo, la exposición sistémica tras la administración con nebulizadores (solución para nebulizar) podría ser mayor que con las dosis recomendadas con los aerosoles dosificadores. No se ha establecido la significación clínica. El temblor es un efecto observado con mayor frecuencia con los agonistas beta. A diferencia de los efectos sobre el músculo liso bronquial, los efectos sistémicos de los agonistas beta sobre la musculatura esquelética están sujetos al desarrollo de tolerancia.

El uso concurrente de estos dos principios activos dilata los bronquios afectando sitios de acción farmacológica diferentes. Las dos sustancias activas se complementan entonces entre sí en su acción espasmolítica sobre los músculos bronquiales y permiten un uso terapéutico amplio en el campo de los trastornos broncopulmonares asociados con la broncoconstricción. La acción complementaria es tal que solamente es necesaria una proporción muy baja del componente beta-adrenérgico para obtener el efecto deseado, facilitando el ajuste de la dosificación individual a cada paciente con un mínimo de reacciones adversas.

Eficacia y seguridad clínicas
En pacientes con asma y 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®** es tan eficaz como una dosis doble de fenoterol administrado sin ipratropio, pero fue mejor tolerado en los estudios de dosis-respuesta acumulados.
En estudios clínicos en pacientes con asma y EPOC se demostró una mejor eficacia comparado con sus componentes ipratropio o fenoterol por separado.
En el asma agudo la combinación de Fenoterol e Ipratropio es efectivo poco después de su administración y ha demostrado ser más eficaz que cada uno de sus componentes.

FARMACOCINETICA:

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

En general, tras la inhalación, 10 a 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

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

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 134a. En particular tras la inhalación de la solución acuosa a través del inhalador RESPIMAT®, se observó experimentalmente que el depósito pulmonar aumenta más de 2 veces, en comparación con el aerosol dosificador. El depósito orofaríngeo disminuyó en forma correspondiente y es significativamente menor con el inhalador RESPIMAT ® en comparación con el 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 deglutida es principalmente metabolizada a sulfatos conjugados. La biodisponibilidad absoluta luego de la administración oral es baja (aprox.1,5 %).

Tras 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®** 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 semivida terminal es de alrededor de 3 horas. En este modelo de 3 compartimientos el volumen de distribución aparente del fenoterol en estado de equilibrio (Vdss) es de aproximadamente 189 L (≈ 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 acumulada (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 acumulada (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®**. 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 (Vdss) es aproximadamente de 176 litros (≈ 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 semivida 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

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

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.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

(20 gotas=1 ml)
(1 ml contiene 250 mcg de bromuro de ipratropio y 500 mcg de fenoterol bromhidrato).
El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, p. ej., en el ámbito hospitalario. Puede recomendarse la modalidad de tratamiento en el hogar en aquellos casos en que una dosis baja de un broncodilatador beta agonista de acción rápida como **BERODUAL®** HFA aerosol dosificador no haya sido suficiente para brindar alivio, tras la consulta con un médico especialista en el tema. Esta modalidad también puede recomendarse en aquellos pacientes que necesitan un tratamiento de nebulización por otras razones, p. ej., para el manejo de dificultades relacionadas con el aerosol dosificador o bien en los casos de pacientes con experiencia que requieren dosis más altas.
El tratamiento con la solución para nebulizar siempre debe iniciarse con la dosis recomendada más baja. La posología debe adaptarse a los requerimientos individuales de cada paciente, y ajustarse en función de la severidad del episodio agudo. Debe suspenderse la administración una vez logrado un alivio suficiente de los síntomas. Se recomiendan las siguientes dosis (el tratamiento por lo general debe iniciarse con la dosis más baja recomendada):

Adultos (incluyendo ancianos) y adolescentes ≥ 12 años:
Episodios Agudos de Broncoespasmo:

- Dependiendo de la severidad del episodio agudo, se pueden usar dosis que vayan desde 250 mcg bromuro de ipratropio / 500 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir 1 ml= 20 gotas) y 625 mcg bromuro de ipratropio /1250 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir 2.5ml=50 gotas). En casos severos excepcionales, se puede usar dosis de hasta 1000 mcg bromuro de ipratropio /2000 mcg hidrobromuro de fenoterol (4 ml=80 gotas).

Niños de 6 a 12 años:
Crisis Asmáticas:

- Dependiendo de la severidad del episodio agudo y rangos de dosis por edad pueden utilizarse entre 125 mcg bromuro de ipratropio /250 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir 0.5 ml= 10 gotas) y 500 mcg bromuro de ipratropio /1000 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir 2 ml = 40 gotas)

Niños < 6 años (menos de 22 kg de peso corporal)

- Dado que existe información insuficiente en este grupo etario, se recomienda la siguiente dosis, solo bajo supervisión médica:
- Alrededor de 25 mcg de bromuro de ipratropio / 50 mcg de bromhidrato de fenoterol (es decir, 0,1 ml = 2 gotas) por kilogramo de peso corporal hasta un máximo de 0,5 ml (= 10 gotas)

MODO DE EMPLEO
BERODUAL® solución para nebulizar está destinado solamente para inhalación utilizando aparatos nebulizadores adecuados y no debe ser ingerido por vía oral.
El tratamiento debe empezar usualmente con la menor dosis recomendada.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

42

A DE ENTRADAS

5519

La dosis recomendada debe ser diluída con solución salina hasta un volumen final de 3 a 4 ml y nebulizada e inhalada hasta que se logre un grado suficiente de alivio de los síntomas.
BERODUAL® solución para nebulizar no puede ser diluida con agua destilada.
La solución debe ser rediluída en el momento antes de usar; cualquier solución residual diluida debe ser descartada.
La solución diluida debe ser inhalada inmediatamente después de la preparación de la solución.
La dosis puede ser dependiente del modo de inhalación y la calidad de la nebulización.
La duración de la inhalación puede ser controlada por el volumen de dilución.
BERODUAL® solución para nebulizar, puede ser administrado usando el rango de los nebulizadores comercialmente disponibles. Las exposiciones dosis pulmonares y sistémicas al fármaco dependen del nebulizador utilizado y pueden ser más altas que las administradas con el aerosol dosificador **BERODUAL®** HFA, lo cual depende de la eficiencia del dispositivo.Cuando el oxígeno se encuentra disponible la solución es mejor administrada con un flujo de 6 a 8 litros por minuto.
Deben seguirse las instrucciones provistas por el fabricante del aparato nebulizador para el cuidado apropiado, mantenimiento y limpieza del equipo.

CONTRAINDICACIONES:

BERODUAL® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias similares a la atropina o excipientes del preparado. Así como tampoco en caso de cardiopatías con contracción muscular de la salida del ventrículo izquierdo (cardiomiopatía obstructiva hipertrófica) y aceleración de la frecuencia cardíaca con pulso irregular (taquiarritmias).

EFECTOS ADVERSOS:

Muchas de las reacciones adversas listadas se pueden asignar a las propiedades anticolinérgicas y beta-adrenérgicas de **BERODUAL®**. Como sucede con todos los tratamientos inhalatorios, **BERODUAL®** 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.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron tos, sequedad bucal, dolor de cabeza, temblor, faringitis, náuseas, mareos, disfonía, taquicardia, palpitaciones, vómitos, aumento de la presión arterial sistólica y nerviosismo.

Trastornos del sistema inmune
- Raros:reacción anafiláctica,hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Raros: hipokalemia

Trastornos psiquiátricos
- Poco frecuentes: nerviosismo
- Raros: agitación,trastorno mental

Trastornos del sistema nervioso
- Poco frecuentes: dolor de cabeza,temblor,mareos

Trastornos oculares
- Raros: glaucoma,aumento de la presión intraocular,trastornos de la acomodación,midriasis,visión borrosa,dolor ocular,edema corneal,hiperemia conjuntival,visión de halos

Trastornos cardíacos

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

- Poco frecuentes: taquicardia, aumento de la frecuencia cardíaca,palpitaciones
- Raros: arritmia,fibrilación auricular,taquicardia supraventricular,isquemia miocárdica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Frecuentes: tos
- Poco frecuentes: faringitis,disfonía
- Raros: broncoespasmo,irritación de la garganta,edema faríngeo,laringoespasmo,broncoespasmo paradojal,sequedad de garganta

Trastornos digestivos
- Poco frecuentes: vómitos,náuseas,sequedad bucal
- Raros: estomatitis,glositis,trastornos de la motilidad gastrointestinal,diarrea,constipación,edema bucal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Raros: urticaria,erupción,prurito,angioedema,hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
- Raros: debilidad muscular,espasmos musculares,mialgia

Trastornos renales y urinarios
- Raros: retención urinaria

Exploraciones complementarias
- Poco frecuentes: aumento de la presión arterial sistólica
- Raros: disminución de la presión arterial diastólica

PRECAUCIONES ESPECIALES:

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

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

Disnea
Debe indicarse a los pacientes que en caso de disnea aguda que empeora rápidamente, deben consultarse a un médico inmediatamente
Uso prolongado:
- En pacientes con asma bronquial y EPOC leve es preferible el tratamiento a demanda (orientado a los síntomas) respecto del uso regular.
- Debe ser considerado la adición o el aumento de la terapia antiinflamatoria para controlar la inflamación de la vía aérea y para prevenir el deterioro en el control de la enfermedad en pacientes con asma bronquial y con respuesta a los esteroides en pacientes con EPOC.

El uso de cantidades aumentadas de beta$_2$ agonistas contenidos en productos tales como **BERODUAL®** sobre una base regular para el control de los síntomas de obstrucción bronquial, puede sugerir

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

declinación en el control. Si la obstrucción bronquial se deteriora es inapropiado y posiblemente peligroso aumentar simplemente el uso de los beta$_2$ agonistas contenidos en productos tales como **BERODUAL®** más allá de las dosis recomendadas en periodos extendidos de tiempo. En esta situación, el plan terapéutico y en particular la adecuación de la terapia antiinflamatoria con corticoides inhalados debe ser revisada para prevenir un potencial riesgo de muerte por deterioro del control de la enfermedad.
Otros broncodilatadores simpaticomiméticos deben ser usados junto con **BERODUAL®** sólo bajo supervisión médica (ver la Sección Interacciones).

Efectos sistémicos
En las siguientes condiciones **BERODUAL®** debe sólo ser usado luego de determinar el riesgo/beneficio, especialmente cuando son usadas dosis mayores a las recomendadas:
Diabetes Mellitus insuficientemente controlada.
Infarto de miocardio reciente.
Desórdenes cardíacos o vasculares severos.
Hipertiroidismo.
Feocromocitoma.
Obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Efectos cardiovasculares
Pueden ocurrir efectos cardiovasculares con drogas simpaticomiméticas, incluyendo **BERODUAL®**. Hay algunas evidencias de post-comercialización y datos de la literatura publicada con raros casos de isquemia miocárdica asociada con beta-agonistas. Pacientes con graves enfermedades del corazón (ej. Enfermedad isquémica del corazón, arritmia o insuficiencia cardiaca grave) que están recibiendo **BERODUAL®**, deben ser advertidos de consultar al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad del corazón. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor en el pecho, ya que pueden ser de cualquiera de origen cardíaco o respiratorio.

Hipopotasemia
Una hipopotasemia potencialmente seria puede resultar de la terapia con beta$_2$ agonistas (ver también la Sección SOBREDOSIFICACIÓN).

Complicaciones oculares
BERODUAL® debe usarse con precaución en los pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo estrecho. Existen reportes aislados de complicaciones oculares (midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio, sólo o en combinación con un beta$_2$ agonista adrenérgico, fue aerosolizado en los ojos. Por lo tanto los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de **BERODUAL®**.
El dolor o discomfort ocular, visión borrosa, visión con halos o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal podrían ser signos de glaucoma de ángulo estrecho.
Si se desarrollara cualquier combinación de estos síntomas, el tratamiento con gotas mióticas debe ser iniciado y solicitar inmediatamente consejo a un especialista.
Por ende, se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar **BERODUAL®**.
Debe tenerse la precaución de evitar que el producto entre en contacto con los ojos.

En el caso de **BERODUAL®** solución para nebulizar, se recomienda que la solución nebulizada se administre a través de una máscara bucal. En el caso de que no hubiera disponible una máscara bucal y se utilice una máscara para nebulización, debe asegurarse un correcto calce de la misma. Los pacientes que puedan tener predisposición al glaucoma deben ser advertidos específicamente de la necesidad de proteger sus ojos.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal
Los pacientes con fibrosis quística están más predispuestos a trastornos de la motilidad gastrointestinal.
Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de **BERODUAL®** aerosol, demostrado por raros casos de urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo, edema orofaríngeo y anafilaxia.

Advertencia respecto del dopaje
El uso de **BERODUAL®** 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).

BERODUAL® solución para nebulizar
Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizador edetato disódico dihidratado. Cuando se inhalan estos componentes pueden causar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías respiratorias hiperreactivas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:
Embrazo
Los datos preclínicos, combinados con la experiencia disponible en humanos no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales de fenoterol e ipratropio en el embarazo.
Sin embargo, deben tomarse las precauciones habituales en lo que hace al uso de drogas durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
El efecto inhibitorio de Fenoterol en la contracción uterina debe ser tenido en cuenta.

Lactancia
Los estudios no clínicos han mostrado que fenoterol es excretado por la leche materna. Se desconoce si ipratropio es excretado por la leche materna, pero es improbable que ipratropio pudiera llegar al niño en una cantidad importante, especialmente cuando es administrado en aerosol. Sin embargo, dado que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se debe tener precaución cuando **BERODUAL®** es administrado a una mujer en período de lactancia.

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 componentes de la combinación. Los estudios no clínicos realizados con los componentes individuales bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol no mostraron reacciones adversas sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias
No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Sin embargo, se debe informar a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como mareos, temblor, alteraciones de la acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con **BERODUAL®**. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan las reacciones adversas antes mencionadas, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

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

Otros beta-adrenérgicos y anticolinérgicos y derivados de la xantina tales como teofilina pueden aumentar el efecto broncodilatador. La administración concurrente de otros betamiméticos, anticolinérgicos sistémicamente disponibles y derivados de la xantina (ej. teofilina) puede aumentar las reacciones adversas.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

Una reducción potencialmente seria de la broncodilatación puede ocurrir durante la administración concurrente con betabloqueantes.
La hipopotasemia inducida por los beta$_2$ agonistas puede aumentar por la administración concomitante de derivados de la xantina, corticoesteroides y diuréticos, esto debe ser tenido en cuenta particularmente en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea.
La hipopotasemia puede resultar en una susceptibilidad aumentada a las arritmias en pacientes que reciben digoxina. Adicionalmente, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia en el ritmo cardíaco. Se recomienda que los niveles de potasio sérico sean monitoreados en tales situaciones.
Los productos medicinales conteniendo beta$_2$ agonistas deben ser administrados con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos, ya que puede aumentar la acción de los beta$_2$ agonistas.
La inhalación de anestésicos halogenados tales como halotano, tricloroetileno y enfluorano pueden aumentar la susceptibilidad cardiovascular a los efectos de los beta agonistas.

SOBREDOSIFICACION:
Síntomas:
Los efectos por sobredosificación se esperan relacionados a fenoterol.
Los síntomas por sobredosis son aquellos derivados de la excesiva estimulación beta-adrenérgica, siendo los más prominentes la taquicardia, palpitaciones, temblor, hipertensión, hipotensión, amplia presión del pulso, dolor anginoso, arritmias y rubefacción.
Los síntomas esperados por sobredosis de ipratropio (tales como sequedad de boca y trastornos de la acomodación visual) son leves ya que la disponibilidad sistémica del Ipratropio inhalado es muy baja.
También se ha observado acidosis metabólica e hipopotasemia con fenoterol, cuando se administra en dosis mayores que las recomendadas para las indicaciones aprobadas para **BERODUAL®** solución para nebulizar.

Tratamiento:
Debe interrumpirse el tratamiento con **BERODUAL®**. 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 severos internación en sala de cuidados intensivos.
Betabloqueantes, preferiblemente beta$_1$ selectivos están disponibles como antídotos; sin embargo, debe tenerse en cuenta un posible aumento de la obstrucción bronquial y la dosis debe ajustarse cuidadosamente en pacientes que padecen asma bronquial o EPOC por el riesgo a precipitar broncoespasmo severo, el cual puede ser fatal.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 01-962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 01-300-2115, Htal. Fernández 01-801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 658-7777/654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original, no almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:
Envase de 20 ml y 40 ml.

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapecerica da Serra - SP.- Brasil
CRF-SP N° 6870 - CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011)-4704-8333

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

5519

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 36.484.

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BERODUAL®

IPRATROPIO

FENOTEROL

Solución para nebulizar

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, consulte con el farmacéutico o el médico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Composición
Cada 100 ml contienen:

Bromuro de ipratropio	25 mg
Bromhidrato de fenoterol	50 mg
Excipientes, cantidad suficiente	

¿Qué es y para que se utiliza BERODUAL® solución para nebulizar?

BERODUAL® solución para nebulizar pertenece a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores, los cuales ayudan a mejorar la respiración logrando dilatar las vías respiratorias.

BERODUAL® solución para nebulizar es un broncodilatador que está indicado para ser usado con nebulizador, en el tratamiento de afecciones que producen estrechamiento de las vías respiratorias (Asma, Bronquitis crónica, EPOC).
El asma es una enfermedad crónica de los pulmones que inflama y estrecha las vías respiratorias. (Las enfermedades crónicas son enfermedades que duran mucho tiempo). El asma causa períodos repetidos de sibilancias (silbidos al respirar), presión en el pecho, dificultad para respirar y tos. Con frecuencia la tos se presenta por la noche o en las primeras horas de la mañana.
La EPOC es un tipo de enfermedad pulmonar en la que hay un permanente estrechamiento de las vías respiratoria. En muchos pacientes, este estrechamiento de las vías respiratorias es el resultado de muchos años de tabaquismo.
Es importante saber que el tratamiento del asma y EPOC puede ser diferente para cada paciente.

¿Cuándo no tomar BERODUAL® solución para nebulizar? si es alérgico o posee intolerancia a los principios activos o a cualquiera de los componentes restantes de la fórmula, si padece enfermedad del corazón (cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), pulso rápido.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquele siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos tales como agentes beta adrenérgicos, anticolinérgicos, derivados de xantina (tales como teofilina), anestésicos como el halotano y los corticosteroides pueden potenciar el efecto de **BERODUAL®** solución para nebulizar.

Fertilidad, embarazo y lactancia: Comuníquele a su médico si está embarazada, si cree que puede estar embarazada o si tiene intención de quedar embarazada. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con **BERODUAL®** solución para nebulizar.
Su médico le indicará si debe realizar el tratamiento con **BERODUAL®** solución para nebulizar durante la lactancia.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad humana.

¿Cómo usar BERODUAL®solución para nebulizar?:
(20 gotas=1 ml)
(1 ml contiene 25 mcg de bromuro de ipratropio y 500 mcg de fenoterol bromhidrato).
El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, p. ej., en el ámbito hospitalario. Puede recomendarse la modalidad de tratamiento en el hogar en aquellos casos en que una dosis baja de un broncodilatador beta agonista de acción rápida como **BERODUAL®** HFA aerosol dosificador no haya sido suficiente para brindar alivio, tras la consulta con un médico especialista en el tema. Esta modalidad también puede recomendarse en aquellos pacientes que necesitan un tratamiento de nebulización por otras razones, p. ej., para el manejo de dificultades relacionadas con el aerosol dosificador o bien en los casos de pacientes con experiencia que requieren dosis más altas.
El tratamiento con la solución para nebulizar siempre debe iniciarse con la dosis recomendada más baja. La posología debe adaptarse a los requerimientos individuales de cada paciente, y ajustarse en función de la severidad del episodio agudo. Debe suspenderse la administración una vez logrado un alivio suficiente de los síntomas. Se recomiendan las siguientes dosis (el tratamiento por lo general debe iniciarse con la dosis más baja recomendada):
Adultos (incluyendo ancianos) y adolescentes mayores de 12 años
Episodios Agudos de Broncoespasmo:
Dependiendo de la severidad del episodio agudo, se pueden usar dosis que vayan desde 1 ml (es decir 20 gotas) a 2, 5 ml (es decir 50 gotas). Para los casos excepcionalmente severos se pueden utilizar 4 ml (80 gotas)
Niños de 6 a 12 años:
Crisis Asmáticas:
Dependiendo de la severidad del episodio agudo y rangos de dosis por edad pueden utilizarse entre 0.5 ml (es decir 10 gotas) a 2 ml (es decir 40 gotas).
Niños menores de 6 años (menos de 22 kg de peso corporal)
Dado que existe información insuficiente en este grupo, se recomienda la siguiente dosis, solo bajo supervisión médica:
2 a 10 gotas como máximo (Alrededor de 25 mcg de bromuro de ipratropio/ 50 mcg de bromhidrato de fenoterol, es decir, 0,1 ml = 2 gotas, por kilogramo de peso corporal, hasta un máximo de 0,5 ml = 10 gotas).

MODO DE EMPLEO

BERODUAL® solución para nebulizar está destinado solamente para inhalación utilizando aparatos nebulizadores adecuados y no debe ser ingerido por vía oral.
El tratamiento debe empezar con la menor dosis recomendada.
La dosis recomendada debe ser diluída con solución salina hasta un volumen final de 3 - 4 ml y nebulizada e inhalada hasta que se logre un grado suficiente de alivio de los síntomas.
BERODUAL® solución para nebulizar no puede ser diluida con agua destilada.
La solución debe ser rediluída en el momento antes de usar; cualquier solución residual diluida debe ser descartada.
La solución diluida debe ser inhalada inmediatamente después de la preparación de la solución.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Antes de utilizar **BERODUAL®** solución para nebulizar hable con su médico o farmacéutico en caso de:
- está embarazada o tiene la intención de quedar embarazada.
- Está amamantando.
- Tiene problemas oculares como el glaucoma o dolor en los ojos.
- Está tomando otros medicamentos, incluidos los que se pueden comprar sin receta médica y que incluye gotas para los ojos o hierbas medicinales.
- Tiene alergias o reacciones a los alimentos o medicamentos especiales.
- Tiene otros problemas de salud tales como dificultad para orinar, agrandamiento de la próstata, enfermedades de vasos sanguíneos, presión arterial alta, diabetes mellitus.
- Tiene antecedentes de enfermedad del corazón, ritmo cardíaco irregular o angina (dolor de pecho).

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Marro
Apoderada-Directora Técnica

BERODUAL® puede causar manifestaciones de alergia (picazón, erupción en la piel, angioedema y edema orofaringeo, anafilaxia), mareo, temblores, dificultad para enfocar la vista, pupilas dilatadas, y visión borrosa. No conduzca ni maneje maquinaria pesada si esto ocurre.

En el caso de **BERODUAL®** solución para nebulizar, se recomienda que la solución nebulizada se administre a través de una máscara bucal. En el caso de que no hubiera disponible una máscara bucal y se utilice una máscara para nebulización, debe asegurarse un correcto calce de la misma. Los pacientes que puedan tener predisposición al glaucoma deben ser advertidos específicamente de la necesidad de proteger sus ojos.

Este fármaco puede producir broncoespasmo paradojal, cuadro potencialmente fatal; en caso de producirse debe suspenderse inmediatamente y utilizar una terapia de reemplazo.

El uso de **BERODUAL®** solución para nebulizar puede dar positivo para las pruebas de doping (competencias atléticas).

Posibles efectos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, **BERODUAL®** solución para nebulizar puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Se han reportado: tos, sequedad bucal, irritación de la garganta, broncoespasmo paradojal, reacciones alérgicas, trastornos en los ojos, trastornos en la piel, dolor de cabeza, temblor, faringitis, náuseas, mareos, disfonía, taquicardia, palpitaciones, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, debilidad muscular, dolor muscular, aumento de la presión arterial y nerviosismo, entre otros.
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

SOBREDOSIFICACION:

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envase de 20 ml y 40 ml.

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapecerica da Serra - SP. Brasil
- CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.
Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Juana Azurduy 1534 Tel.: (011)-4704-8333.
Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 36.484

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Para acceso a la información de prescripción médica completa ingresar a: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/ "Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC)" o bien contactar a Boehringer Ingelheim al teléfono (011)-4704-8333.

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica