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

DISPOSICIÓN N° 0512

BUENOS AIRES, 21 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007449-07-1 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 solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto BERODUAL® / IPRATROPIO 25mg - FENOTEROL 50mg forma farmacéutica: Solución para nebulizar 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 y 2349/97.

Que a fojas 252 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 0512

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 225 a 251 para la Especialidad Medicinal denominada BERODUAL® / IPRATROPIO - FENOTEROL propiedad de la firma firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-007449-07-1

DISPOSICION Nº 0512

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DUPLICADO Boehringer Ingelheim 234

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:
Broncodilatador.

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:
Ensayos de hasta tres meses de duración en adultos asmáticos, pacientes con EPOC y en niños asmáticos, en los que se compararon la formulación HFA y la formulación CFC han mostrado que ambas son terapéuticamente equivalentes.

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 preclínica 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 de dosis mayor (como las que se administran para producir tocólisis). La ocupación de receptores $beta_2$ activa la adenil ciclasa a través de una proteína estimuladora G_S.
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 fosfoinositido y la apertura de canales de potasio de gran conductancia activados por calcio.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

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 los 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 inhalación) 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 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.
En pacientes con asma y EPOC, demostró eficacia superior comparado 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 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, ya sea con HFA 134a o CFC como gas propelente. 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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

Tras la inhalación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol, ya sea con HFA 134a o CFC como gas propelente, se determinó una excreción renal similar en 24 horas para ambos principios activos; la formulación con HFA 134a y la convencional con CFC pueden considerarse bioequivalentes.
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 intravenosa es probable que alrededor del 60% de la dosis sea metabolizada principalmente 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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

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).
La dosis debe ser adaptada a los requerimientos individuales y los pacientes deben también estar bajo supervisión médica durante el tratamiento. Salvo otra indicación del médico, 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 asma:
1 ml (20 gotas) son suficientes para un rápido alivio de los síntomas en la mayoría de los casos de exacerbaciones leves a moderadas.
En casos severos particulares, por ej. pacientes en sala de emergencia que no responden a la dosis mecionada arriba, pueden requerirse dosis mayores a 2,5 ml (50 gotas).
En casos particularmente severos pueden administrarse hasta 4 ml (80 gotas) bajo supervisión médica.
Tratamiento intermitente y a largo plazo:
En casos de moderado broncoespasmo o con ventilación asistida se recomienda una dosis de bajo rango, 0,5 ml (10 gotas).

Niños de 6 a 12 años:
Episodios agudos de asma:
0,5 - 1 ml (10-20 gotas) son suficientes para un rápido alivio de los síntomas en la mayoría de los casos.
En casos severos, pueden requerirse dosis hasta 2 ml (40 gotas).
En casos muy severos se pueden administrar hasta 3 ml (60 gotas) bajo supervisión médica.
Tratamiento intermitente y a largo plazo:
En casos de broncoespasmo moderado o con ventilación asistida se recomienda una dosis de bajo rango de 0,5 ml (10 gotas).
Niños menores de 6 años (menos de 22 kg de peso corporal)
Dada la limitada información en este grupo de edad se recomienda ser administrado sólo bajo supervisión médica.

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.
La dosis recomendada debe ser diluída con solución salina hasta un volumen final de 3 - 4 ml y nebulizada e inhalada hasta que la solución sea consumida.
BERODUAL solución para nebulizar no puede ser diluída con agua destilada.
La solución debe ser rediluída cada vez antes de usar; cualquier solución residual diluída debe ser descartada.
La solución diluída 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 dosis pulmonares y sistémicas administradas dependen del nebulizador utilizado y pueden ser más altas que las administradas con el aerosol dosificador **BERODUAL®** HFA y CFC, 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.
Los pacientes deben seguir las instrucciones provistas por el fabricante del aparato nebulizador para el cuidado apropiado, mantenimiento y limpieza del equipo.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

CONTRAINDICACIONES:
BERODUAL se encuentra contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al fenoterol o sustancias similares a la atropina o excipientes del preparado.
BERODUAL se encuentra también contraindicado en pacientes con cardiopatía obstructiva hipertrófica y taquiarritmia.

EFECTOS SECUNDARIOS:
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
- reacción anafiláctica
- hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- hipokalemia

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

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

Trastornos digestivos
- vómitos
- náuseas
- sequedad bucal
- 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

PRECAUCIONES ESPECIALES:
En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda que empeora rápidamente debe 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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

declinación en el control. Si la obstrucción bronquial se deteriora es inapropiado y posiblemente peligroso aumentar simplemente el uso de los $beta_2$ agonistas contenido en productos tales como BERODUAL más allá de las dosis recomendadas en períodos 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.
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.
Efectos cardiovasculares pueden ocurrir 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.
Una hipopotasemia potencialmente seria puede resultar de la terapia con $beta_2$ agonistas.
BERODUAL debe ser usado con precaución en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción al cuello de vejiga o pacientes predispuestos 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 aerosol.
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.
Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de BERODUAL solución para nebulizar. Debe tenerse cuidado en no permitir que la solución entre en los ojos. Se recomienda que la solución nebulizada se administre con una pieza bucal. Si no está disponible y una máscara nebulizadora es usada, debe fijarse apropiadamente. Los pacientes predispuestos al glaucoma deben proteger sus ojos específicamente.
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.
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 inhalación
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:
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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

El efecto inhibitorio de Fenoterol en la contracción uterina debe ser tenido en cuenta.
Los estudios preclínicos 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.

No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol. Los estudios preclínicos realizados con los componentes individuales bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol no mostraron reacciones adversas sobre la fertilidad (véase la Sección sobre Toxicología).

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:
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.
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.
Tratamiento:
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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556

DUPLICADO Boehringer Ingelheim 242

"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. Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP N° 6870 - CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 36.484.

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

Importado por:
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Avda. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel. 4704-8333
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. Romina Farrú
Directora Técnica
Mat.Nac. 14.556