



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 0632

BUENOS AIRES, 31 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018694-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto COMBIVENT / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: AEROSOL DOSIFICADOR, Bromuro de Ipratropio monohidrato 21 mcg - Sulfato de salbutamol 120 mcg y COMBIVENT SM / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, SOLUCIÓN MONODOSIS PARA NEBULIZAR, Bromuro de Ipratropio 0,5 mg - Sulfato de salbutamol 3 mg/2,5 ml; autorizado por el Certificado N° 44.332.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 356 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº **0632**

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 243 a 293 y 311 a 355, desglosando de fojas 243 a 259 y 311 a 325, para la Especialidad Medicinal denominada COMBIVENT / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: AEROSOL DOSIFICADOR, Bromuro de Ipratropio monohidrato 21 mcg - Sulfato de salbutamol 120 mcg y COMBIVENT SM / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, SOLUCIÓN MONODOSIS PARA NEBULIZAR, Bromuro de Ipratropio 0,5 mg - Sulfato de salbutamol 3 mg/2,5 ml; propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.332 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

5,



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0 6 3 2**

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.332 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

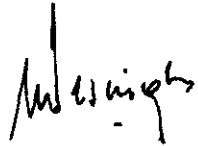
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018694-10-3

DISPOSICIÓN Nº

js

0 6 3 2


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





COMBIVENT®

IPRATROPIO

SALBUTAMOL

Aerosol dosificador

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

Cada dosis de aerosol (50 mcl) contiene:

Bromuro de ipratropio monohidrato 21 mcg

Sulfato de salbutamol 120 mcg

en un excipiente de Lecitina de soja 0.14 mg, Propelente 11 1.1735 mg, mezcla de propelentes (11/12/114)* (23:54:23) 68,5455 mg.

- (*) Propelente 11: Triclorofluorometano
- Propelente 12: Diclorodifluorometano
- Propelente 114: Diclorotetrafluoroetano

ACCION TERAPEUTICA:

Broncodilatador. Código ATC R03

INDICACIONES:

COMBIVENT aerosol se encuentra indicado en el manejo del broncoespasmo reversible, asociado con enfermedades obstructivas de las vías aéreas en pacientes que requieren más de un broncodilatador.

ACCION FARMACOLOGICA:

El bromuro de ipratropio es un compuesto cuaternario de amonio con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En estudios preclínicos, parece inhibir reflejos mediados vagalmente al antagonizar la acción de la acetilcolina, el agente transmisor liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos evitan el aumento de la concentración intracelular Ca^{++} provocada causado por la interacción de la 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).

Luego de la inhalación del bromuro de ipratropio, la broncodilatación, es de naturaleza local y sitio específica al pulmón y no de naturaleza sistémica.

El sulfato de salbutamol es un agente beta adrenérgico que actúa en el músculo liso de la vía aérea produciendo broncodilatación. Salbutamol relaja el músculo liso desde la traquea hasta los bronquiolos terminales y protege contra los estímulos broncoconstrictores.

SECRETARIA DE SALUD
FARMACIA
MAT. NAC. Nº 14.979



COMBIVENT aerosol provee la liberación simultánea de ipratropio y salbutamol permitiendo un efecto aditivo en los receptores muscarínicos y β_2 adrenérgicos en el pulmón resultando en una broncodilatación superior a la provista por cada agente por separado.

Estudios controlados en pacientes con broncoespasmo reversible han demostrado que COMBIVENT aerosol posee un mayor efecto broncodilatador que cada uno de sus componentes por separado sin aumento de las reacciones adversas.

FARMACOCINÉTICA:

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 de las vías respiratorias (orofaringe)

Ipratropio

La excreción renal acumulada (0-24) 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 4% de una dosis inhalada. Sobre la base de estos datos se estima que la biodisponibilidad sistémica total de las dosis orales e inhaladas de bromuro de ipratropio son del 2% y del 7% al 9% 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 equilibrio (V_{dss}) es aproximadamente de 176 litros ($\approx 2,4$ l/kg). La unión del fármaco con las proteínas plasmáticas es mínima (menos del 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.

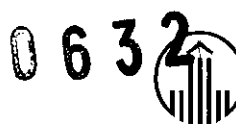
En un estudio de balance de excreción, la excreción renal acumulada (6 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (como compuesto de origen y todos los metabolitos) representó el 72,1% tras la administración intravenosa, el 9,3% tras la administración oral y el 3,2% tras la inhalación. La 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. Los principales metabolitos urinarios se unen poco al receptor muscarínico y deben ser considerados inactivos.

Salbutamol

El salbutamol se absorbe rápida y completamente tras la administración oral, ya sea por vía inhalatoria o gástrica, y su biodisponibilidad oral es de alrededor del 50%. La concentración plasmática media máxima de salbutamol de 492 pg/ml se alcanza después de 3 horas de la inhalación de COMBIVENT aerosol. Después de esta inhalación única, se estima que alrededor del 27% de la dosis suministrada por la boquilla se excreta inmodificada en la orina de 24 horas. Se calcularon los parámetros cinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. El volumen de distribución aparente (V_z) es de aproximadamente 156 litros ($\approx 2,5$ l/kg). Sólo alrededor del 8 % del fármaco se une a las

[Handwritten marks]

[Stamp: INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS]



proteínas plasmáticas. El salbutamol atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones cercanas al 5% de las concentraciones plasmáticas. La semivida terminal media es de alrededor de 4 horas, la depuración total media es de 480 l/min y la depuración renal media, de 291 l/min.

El salbutamol es metabolizado por conjugación a 4'-O-sulfato. El R(-)-enantiómero del salbutamol (levosalbutamol) es metabolizado preferentemente y en consecuencia es eliminado del organismo en forma más rápida que el S(+)-enantiómero. Tras la administración intravenosa la excreción urinaria fue completa después de aproximadamente 24 horas. La mayor parte de la dosis se excretó como compuesto de origen (64,2%) y el 12,0% se excretó en forma conjugada con sulfato. Después de la administración oral, la excreción urinaria del fármaco inmodificado y del conjugado con sulfato fue del 31,8% y el 48,2% de la dosis, respectivamente.

La coadministración de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol no potencia la absorción sistémica de sus componentes por lo cual la acción aditiva de COMBIVENT aerosol se debe al efecto local combinado sobre el pulmón, tras la inhalación.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Debido a que no existe suficiente información sobre el tratamiento con COMBIVENT aerosol en los niños, su uso no está indicado en los pacientes pediátricos. COMBIVENT aerosol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Debe utilizarse con precaución en esas poblaciones de pacientes.

Se debe advertir a los pacientes que en caso de presentar disnea (dificultad para respirar) aguda o que empeora rápidamente si las inhalaciones adicionales de COMBIVENT aerosol no son suficientes para producir una mejoría adecuada que consulten al médico o concurran al hospital más cercano inmediatamente.

En asma, se debe considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante.

Se recomiendan las siguientes dosis de COMBIVENT aerosol en adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada):

Salvo otra indicación del médico:

Tratamiento del ataque agudo:

Adultos (incluyendo ancianos) y niños mayores de 12 años:

2 pulverizaciones (inhalaciones), cuatro veces al día. La dosis puede aumentarse si se requiere hasta un máximo de 12 pulverizaciones (inhalaciones) en 24 horas.

No hay experiencia sobre el uso de COMBIVENT aerosol en niños menores de 12 años de edad.

Debe advertirse a los pacientes para que consulten a su médico o acudan al hospital más cercano sin pérdida de tiempo en caso de disnea (dificultad respiratoria) aguda o que empeora rápidamente, si la inhalación de pulverizaciones adicionales no produce la mejoría esperada.

DESCRIPCION DEL AEROSOL DOSIFICADOR:

El aerosol dosificador de COMBIVENT aerosol se ha fabricado conforme a los últimos hallazgos en el campo de los aerosoles. La válvula dosificadora, de máxima precisión, garantiza una dosificación exacta, ya que a cada presión del dedo se expulsa siempre la misma cantidad de aerosol de COMBIVENT aerosol. El contenido del recipiente herméticamente cerrado no entra en contacto con el aire de la atmósfera, la suspensión permanece estéril y escapa al peligro de una descomposición provocada por el oxígeno atmosférico. Para obtener los máximos resultados terapéuticos se han de cumplir exactamente las normas de uso. A fin de familiarizarse con el empleo del aerosol dosificador, se recomienda probarlo primero un par de veces delante del espejo.

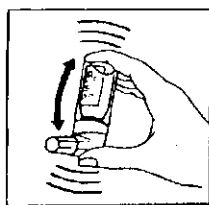
Modo de empleo:

La administración correcta resulta fundamental para el éxito del tratamiento.

Agite el envase y presione la válvula dos veces antes de utilizar el aparato por primera vez.

El empleo del aparato es sencillo, rápido y discreto:

- 1) - Retire la tapa de protección.
- 2) - Agite bien aerosol dosificador antes de cada uso (fig.1).
- 3) - Exhale lo más profundamente posible
- 4) - Coloque el adaptador bucal entre los labios (fig. 2), y cierre los labios alrededor de la boquilla. La flecha y la base del recipiente deben estar dirigidos hacia arriba.



(fig. 1)



(fig. 2)

- 5) - Inhale lo más profundamente posible e inmediatamente al comienzo de la inspiración presione una vez el fondo del recipiente; esto libera una dosis fija.
- 6) - Contenga la respiración durante unos pocos segundos; y luego retire la boquilla de la boca y exhale.
Se debe repetir la misma acción para una segunda inhalación.
- 7) - Una vez finalizada la aplicación volver a colocar la tapa de protección.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
MAY 14 1980

Prueba para saber si existe solución restante e instrucciones para la limpieza

<p>El recipiente no es transparente. Por consiguiente no es posible ver si está vacío. El inhalador contiene 200* dosis. Cuando ya se han usado todas las dosis, puede parecer que el recipiente aún contiene una pequeña cantidad de líquido. No obstante, el inhalador debe ser sustituido porque de no hacerlo, es posible que no se obtenga la cantidad correcta de medicamento.</p> <p>La cantidad de medicamento que queda en el inhalador se puede comprobar de la siguiente manera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Agitar el aerosol permitirá saber si queda algo de líquido. - Otra alternativa es separar el aerosol de la boquilla de plástico y ponerlo dentro de un recipiente con agua. El contenido del aerosol se puede estimar observando su posición en el agua. 	
<p>Limpie su inhalador por lo menos una vez por semana.</p> <p>Es importante mantener la boquilla del inhalador limpia para garantizar que el medicamento no se acumule y obstruya el vaporizador.</p> <p>Para limpiarlo, primero hay que retirar la tapa y luego el aerosol del inhalador. Enjuague haciendo pasar agua caliente a través de la boquilla del inhalador hasta que no quede medicación o suciedad visible.</p>	<p style="text-align: center;">(fig. 3)</p>
<p>Después de la limpieza sacuda el inhalador y déjelo secar al aire sin usar ningún sistema de secado por calor. Una vez que la boquilla esté seca, vuelva a colocar el aerosol y la tapa de protección.</p>	<p style="text-align: center;">(fig. 4)</p> <p style="text-align: center;">(fig. 5)</p>

ADVERTENCIA

La boquilla de plástico ha sido diseñada especialmente para ser usada con COMBIVENT® (aerosol dosificador) a fin de garantizar que siempre reciba la cantidad correcta del medicamento. La boquilla nunca se debe usar con otro aerosol dosificador y tampoco debe usarse COMBIVENT aerosol con cualquier otra boquilla que no sea la que se entrega con el producto.

El envase se encuentra presurizado y bajo ningún motivo debe ser abierto por la fuerza ni expuesto a temperaturas que excedan los 50°C.

PARA LA BOQUILLA COMBIVENT
 M.F.T. N.º 149



CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes o a la atropina y sus derivados. Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, hipertiroidismo y taquiarritmias, diabetes descompensada e infarto de miocardio reciente.

COMBIVENT Aerosol se encuentra también contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la soja, lecitina de soja y al maní o a productos alimenticios relacionados. En estos pacientes es posible usar COMBIVENT SM que no contiene derivados de la soja.

PRECAUCIONES:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de COMBIVENT Aerosol, como se demostró por raros casos de urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo y edema orofaríngeo.

Existen reportes aislados de complicaciones oculares (midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando al administrar bromuro de ipratropio ya sea solo o en combinación con un beta₂ agonista adrenérgico fue aerosolizado en los ojos.

El dolor o disconfort ocular, visión borrosa, visión con halos o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión corneal y conjuntival podrían ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se desarrollara cualquier combinación de estos síntomas, se debe iniciar un tratamiento con gotas mióticas y solicitar inmediatamente consejo a un especialista. Por lo tanto los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de COMBIVENT Aerosol. Debe cuidarse de no exponer los ojos a la solución o aerosol de COMBIVENT Aerosol. Se recomienda que la solución sea nebulizada mediante una pieza bucal. Si no estuviera disponible y se usara la máscara del nebulizador, ésta debe asentarse apropiadamente.

Los pacientes predispuestos al desarrollo de glaucoma deben ser específicamente advertidos de proteger sus ojos.

En las siguientes condiciones COMBIVENT Aerosol debe sólo ser usado luego de determinar el riesgo/beneficio, especialmente cuando son usadas dosis mayores a las recomendadas:

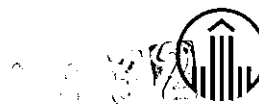
- Diabetes Mellitus insuficientemente controlada
- Infarto de miocardio reciente
- Desórdenes cardíacos o vasculares severos
- Hipertiroidismo
- Feocromocitoma
- Hipertrofia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga
- Pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo estrecho.

Se pueden observar efectos cardiovasculares con los fármacos simpaticomiméticos, incluido COMBIVENT Aerosol. Existe alguna evidencia de datos postventa y literatura publicada de ocurrencia poco frecuente de isquemia miocárdica asociada con Salbutamol. Se debe alertar a los pacientes con enfermedad cardíaca severa subyacente (por ejemplo, enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa), que reciben salbutamol para su enfermedad respiratoria, para que busquen asesoramiento médico si sufren dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de su enfermedad cardíaca. Se han reportado cambios en el ECG y prolongación del intervalo QT

Se debe prestar atención a los síntomas como disnea y dolor en el pecho, dado que su origen puede ser tanto respiratorio como cardíaco.

Una hipokalemia potencialmente seria puede resultar de la terapia con beta₂ agonistas. Adicionalmente, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipokalemia en el ritmo cardíaco.

LA COMISIÓN ESCOLAR
DE CALIFICACIONES
M.H.T. N.º 14.9 c



Usar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, hipocalcemia, enfermedad renal o hepática.

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a padecer trastornos de la motilidad gastrointestinal.

En caso de un empeoramiento rápido de la disnea (dificultad para respirar) debe consultarse a un médico inmediatamente. Se han descrito casos de broncoespasmo paradójico que pueden poner en riesgo la vida. En ese caso, suspender la aplicación del COMBIVENT y consultar al médico inmediatamente para iniciar tratamiento.

Se han reportado muertes por exceso de uso del medicamento.

Si se requieren dosis de COMBIVENT Aerosol mayores a las recomendadas para el control de los síntomas, el plan terapéutico del paciente debe ser revisado por el médico.

El uso de COMBIVENT Aerosol puede arrojar resultados positivos debidos al salbutamol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, como por ejemplo en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje).

Interacciones: Los beta-adrenérgicos, derivados de la xantina y anticolinérgicos pueden potenciar el efecto de COMBIVENT Aerosol.

La hipokalemia inducida por beta₂ adrenérgicos puede aumentar por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, glucocorticoides y diuréticos. Esto debe tenerse en cuenta particularmente en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea. Por lo tanto se debe tener precaución en la co-administración de COMBIVENT aerosol con otras drogas simpaticomiméticas debido al incremento del riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

La hipokalemia puede resultar en una susceptibilidad aumentada a las arritmias en pacientes que reciben digoxina.

Los cambios en el ECG y/o hipocalcemia que pueden resultar de la administración de diuréticos de asa o tiazídicos, pueden ser agravados agudamente por la administración de los beta-agonistas, especialmente si se exceden las dosis recomendadas. Aunque no se desconoce la significancia clínica de estos efectos, se debe tener precaución en la coadministración de estos diuréticos con el COMBIVENT aerosol. Se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

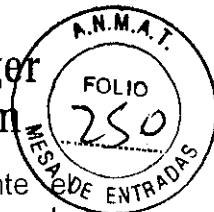
Los beta bloqueantes y salbutamol pueden inhibirse en sus efectos mutuamente. Una reducción potencialmente seria del efecto broncodilatador puede ocurrir durante la administración concurrente de beta bloqueantes, por lo que su uso debe ser hecho con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

Los beta₂ agonistas deben ser administrados con precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos ya que puede aumentar la acción agonista beta adrenérgica, o dentro de las dos semanas de su discontinuación, porque se puede potencial la acción de salbutamol sobre el sistema cardiovascular. Se debe considerar otra alternativa terapéutica a los IMAO o antidepresivos tricíclicos.

La inhalación de anestésicos halogenados hidrocarbonados tales como halotano, tricloroetileno y enflurano pueden aumentar la susceptibilidad a los efectos cardiovasculares de los beta₂ agonistas.

Hay una potencial interacción de suma de efectos cuando se administra COMBIVENT aerosol con otras drogas anticolinérgicas. Por lo tanto se debe tener precaución en la co-administración de COMBIVENT aerosol con otras drogas anticolinérgicas.

SECRETARIA ESPINOZA
SECRETARIA TECNICA
C.O. N.º 14.9.2



Fertilidad, Embarazo y Lactancia: La seguridad de COMBIVENT Aerosol durante embarazo humano no ha sido establecida. Deben observarse las precauciones habituales en lo que hace al uso de medicamentos especialmente durante el primer trimestre. Debe tenerse en cuenta el efecto inhibitorio sobre las contracciones uterinas que posee COMBIVENT Aerosol. Los beneficios de la administración de COMBIVENT Aerosol durante el embarazo confirmado o presunto, deben valorarse con respecto a los posibles riesgos para el feto

Con relación al bromuro de ipratropio, los estudios preclínicos no han mostrado efectos embriotóxicos ni teratogénicos después de la inhalación o de la aplicación intranasal de dosis considerablemente superiores a las recomendadas para el hombre. Con respecto al sulfato de salbutamol, los estudios preclínicos no inhalatorios mostraron ausencia de efectos perjudiciales directos o indirectos, salvo en los casos en que se excedió la Dosis Máxima Diaria Recomendada en Humanos (DMDRH).

No se sabe si el Salbutamol e ipratropio son excretados por la leche materna y sus efectos sobre el recién nacido no son conocidos. Aunque los cationes cuaternarios insolubles en lípidos pasan a la leche materna, se considera improbable que ipratropio pueda alcanzar en el niño una importante cantidad, especialmente cuando es administrado en aerosol. Sin embargo, dado que muchas drogas son excretadas por la leche materna, debe tenerse precaución cuando COMBIVENT Aerosol es administrado a mujeres en periodo de lactancia.

No se han estudiado los efectos de COMBIVENT Aerosol sobre la fertilidad humana. Los estudios preclínicos realizados con bromuro de ipratropio y salbutamol no mostraron efectos adversos 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 efectos adversos como mareos, alteraciones de la acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con COMBIVENT Aerosol. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan los efectos adversos mencionados antes, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Muchas de las reacciones adversas listadas se pueden atribuir a las propiedades anticolinérgicas y simpaticomiméticas beta2-adrenérgicas de COMBIVENT Aerosol. Como sucede con todos los tratamientos inhalatorios, COMBIVENT Aerosol puede producir síntomas de irritación local. Las reacciones adversas se identificaron a partir de datos obtenidos en ensayos clínicos y de farmacovigilancia durante el uso posterior a la aprobación de la droga.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, irritación de garganta, tos, sequedad bucal, trastornos de la motilidad gastrointestinal (incluye estreñimiento, diarrea y vómitos), náuseas y mareos.

Trastornos del sistema inmune:

- Reacción anafiláctica
- Hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- Hipokalemia

FA 14 LETYIA EQUINOLA
10-1-2010 Nº 1430

Proyecto de Prospecto



Boehringer
Ingelheim



0632

Trastornos psiquiátricos:

- Trastorno mental
- Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

- Mareos
- Dolor de cabeza
- Temblor
- Incoordinación motora

Trastornos oculares:

- Trastornos de la acomodación
- Edema corneal
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Dolor ocular
- Aumento de la presión intraocular
- Midriasis
- Visión borrosa
- Hiperemia conjuntival
- Visión de halos

Trastornos cardiacos:

- Arritmia
- Fibrilación auricular
- Isquemia miocárdica
- Palpitaciones
- Taquicardia
- Taquicardia supraventricular
- Disminución de la presión sanguínea diastólica
- Aumento de la presión sanguínea sistólica

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

- Broncoespasmo
- Broncoespasmo paradojal
- Laringoespasmo
- Edema faríngeo
- Tos
- Disfonía
- Sequedad de garganta

Trastornos gastrointestinales:

- Sequedad bucal
- Náuseas
- Irritación de la garganta
- Diarrea
- Vómitos
- Estreñimiento
- Trastornos de la motilidad gastrointestinal
- Edema bucal
- Estomatitis

ESTADO GUAYANÉS
SECRETARÍA DE SALUD
Nº 1439



0632

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Reacciones cutáneas como:

- Erupción
- Prurito
- Urticaria
- Angioedema
- Hiperhidrosis

Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:

- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Mialgias

Trastornos renales y urinarios:

- Retención urinaria

Trastornos generales y patologías del sitio de administración:

- Astenia

Exploraciones complementarias:

- Disminución de la presión arterial diastólica
- Aumento de la presión arterial sistólica

ADVERTENCIAS:

Debe evitarse el contacto del aerosol con los ojos.

El contenido está bajo presión.

NO EXPONER A TEMPERATURA MAYOR DE 50° C

NO ARROJAR AL INCINERADOR O AL FUEGO

NO PERFORAR

SOBREDOSIFICACION:

Los efectos por sobredosificación deben suponerse principalmente relacionados con salbutamol, puesto que la sobredosificación aguda por bromuro de ipratropio es poco probable ya que no se absorbe bien sistémicamente tras la administración oral o por inhalación.

Los síntomas de sobredosificación por salbutamol pueden incluir dolor anginoso, hipertensión, hipokalemia y taquicardia.

Los síntomas esperados de la sobredosis con bromuro de ipratropio (como boca seca, alteraciones de la acomodación visual) son de naturaleza leve y transitoria en vista del amplio rango terapéutico y la administración tópica.

Tratamiento:

El antídoto de elección para la sobredosificación con salbutamol es un beta-bloqueante cardioselectivo, pero debe prestarse atención a la administración de este tipo de fármacos a pacientes con historial de broncoespasmo.

"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."

Proyecto de Prospecto



Boehringer
Ingelheim



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

0632

PRESENTACION:

Envases de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) con adaptador bucal y cámara auxiliar.

Envases de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) con adaptador bucal.

Envase de repuesto de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) sin adaptador bucal.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.332

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil, Quim. e Farmac. Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 – Itapeverica da Serra – SP – Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos –CRF – SP N° 6870 –CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Avda. Del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: 4704-8333

Director Técnico: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA ULTIMA REVISION:

SECRETARIA REGIONAL
COORDINADORIA TECNICA
MAT. NAC. N° 14.919



0632

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

¿Qué contiene COMBIVENT? COMBIVENT Aerosol dosificador contiene dos sustancias activas: bromuro de ipratropio 21 mcg y sulfato de salbutamol 120 mcg.

¿Qué es y para qué se utiliza? COMBIVENT pertenece a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores, los cuales ayudan a mejorar la respiración logrando dilatar las vías respiratorias.

COMBIVENT es un broncodilatador que está indicado para ser usado en forma de aerosol, en el tratamiento de afecciones que producen estrechamiento de las vías respiratorias (broncoespasmo reversible).

¿Cuándo no utilizar COMBIVENT?

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 hipertrofica infarto agudo de miocardio), pulso rápido, exceso de actividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo), Diabetes mellitus mal controlada.

COMBIVENT Aerosol se encuentra también contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la lecitina de soja o a productos alimenticios relacionados. En estos pacientes es posible usar COMBIVENT SM.

La seguridad y eficacia de COMBIVENT no ha sido establecida aún en menores de 12 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos tales como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, medicamentos glucocorticoides, diuréticos, digoxina, betabloqueantes y anestésicos como el halotano o medicamentos beta-adrenérgicos, derivados de las xantinas y anticolinérgicos (éstos tres últimos pueden potenciar el efecto de COMBIVENT), inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

¿Cómo usar COMBIVENT?

Salvo otra indicación del médico:

Adultos (incluyendo ancianos) y niños mayores de 12 años:

2 pulverizaciones (inhalaciones), cuatro veces al día. La dosis puede aumentarse si se requiere hasta un máximo de 12 pulverizaciones (inhalaciones) en 24 horas.

No hay experiencia sobre el uso de COMBIVENT aerosol en niños menores de 12 años de edad.

Debe advertirse a los pacientes para que consulten a su médico o acudan al hospital más cercano sin pérdida de tiempo en caso de disnea (dificultad respiratoria) aguda o que empeora rápidamente, si la inhalación de pulverizaciones adicionales no produce la mejoría esperada.

Debe advertirse a los pacientes para que consulten a su médico o acudan al hospital más cercano sin pérdida de tiempo en caso de disnea (dificultad respiratoria) aguda o que empeora rápidamente, si la inhalación de pulverizaciones adicionales no produce la mejoría esperada.



0632

DESCRIPCION DEL AEROSOL DOSIFICADOR:

El aerosol dosificador de COMBIVENT se ha fabricado conforme a los últimos hallazgos en el campo de los aerosoles. La válvula dosificadora, de máxima precisión, garantiza una dosificación exacta, ya que a cada presión del dedo se expulsa siempre la misma cantidad de aerosol de COMBIVENT. El contenido del recipiente herméticamente cerrado no entra en contacto con el aire de la atmósfera, la suspensión permanece estéril y escapa al peligro de una descomposición provocada por el oxígeno atmosférico. Para obtener los máximos resultados terapéuticos se han de cumplir exactamente las normas de uso. A fin de familiarizarse con el empleo del aerosol dosificador, se recomienda probarlo primero un par de veces delante del espejo.

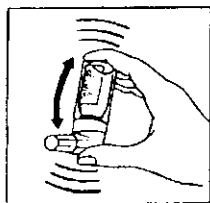
Modo de empleo:

La administración correcta resulta fundamental para el éxito del tratamiento.

Agite el envase y presione la válvula dos veces antes de utilizar el aparato por primera vez.

El empleo del aparato es sencillo, rápido y discreto:

- 1) - Retire la tapa de protección.
- 2) - Agite bien aerosol dosificador antes de cada uso (fig. 1).
- 3) - Exhale lo más profundamente posible
- 4) - Coloque el adaptador bucal entre los labios (fig. 2), y cierre los labios alrededor de la boquilla. La flecha y la base del recipiente deben estar dirigidos hacia arriba.



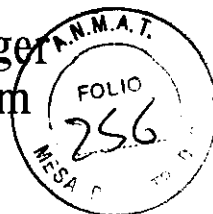
(fig. 1)



(fig. 2)

- 5) - Inhale lo más profundamente posible e inmediatamente al comienzo de la inspiración presione una vez el fondo del recipiente; esto libera una dosis fija.
- 6) - Contenga la respiración durante unos pocos segundos; y luego retire la boquilla de la boca y exhale.
Se debe repetir la misma acción para una segunda inhalación.
- 7) - Una vez finalizada la aplicación volver a colocar la tapa de protección.

LEYDIA ESTRELLA
CENTRO DE INVESTIGACIONES TECNOLÓGICAS
MAT. NAC. N° 14.813



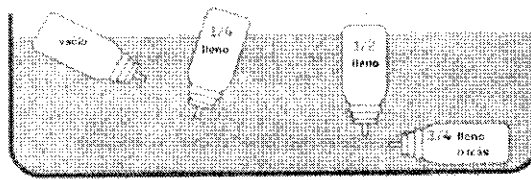
Prueba para saber si existe solución restante e instrucciones para la limpieza

0632

El recipiente no es transparente. Por consiguiente no es posible ver si está vacío. El inhalador contiene **200*** dosis. Cuando ya se han usado todas las dosis, puede parecer que el recipiente aún contiene una pequeña cantidad de líquido. No obstante, el inhalador debe ser sustituido porque de no hacerlo, es posible que no se obtenga la cantidad correcta de medicamento.

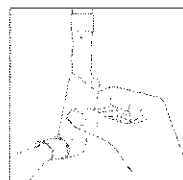
La cantidad de medicamento que queda en el inhalador se puede comprobar de la siguiente manera:

- Agitar el aerosol permitirá saber si queda algo de líquido.
- Otra alternativa es separar el aerosol de la boquilla de plástico y ponerlo dentro de un recipiente con agua. El contenido del aerosol se puede estimar observando su posición en el agua.



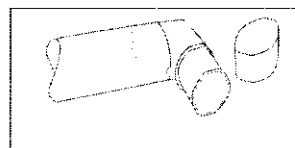
(fig. 3)

Limpie su inhalador por lo menos una vez por semana.
Es importante mantener la boquilla del inhalador limpia para garantizar que el medicamento no se acumule y obstruya el vaporizador.
Para limpiarlo, primero hay que retirar la tapa y luego el aerosol del inhalador. Enjuague haciendo pasar agua caliente a través de la boquilla del inhalador hasta que no quede medicación o suciedad visible.



(fig. 4)

Después de la limpieza sacuda el inhalador y déjelo secar al aire **sin** usar ningún sistema de secado por calor. Una vez que la boquilla esté seca, vuelva a colocar el aerosol y la tapa de protección.



(fig. 5)

ADVERTENCIA

La boquilla de plástico ha sido diseñada especialmente para ser usada con COMBIVENT® (aerosol dosificador) a fin de garantizar que siempre reciba la cantidad correcta del medicamento. La boquilla nunca se debe usar con otro aerosol dosificador y tampoco debe usarse COMBIVENT aerosol con cualquier otra boquilla que no sea la que se entrega con el producto.

El envase se encuentra presurizado y bajo ningún motivo debe ser abierto por la fuerza ni expuesto a temperaturas que excedan los 50°C.

[Handwritten signature]



EN CASO DE POSEER CAMARA AUXILIAR PARA INHALACION

La cámara auxiliar es un elemento desarrollado para facilitar el uso de los aerosoles.

A continuación hallarán las instrucciones para su correcto uso.



0632

1. Retire la tapa del adaptador bucal del aerosol y agítelo bien. (Fig. 1)

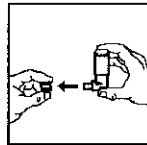


Fig. 1

2. Coloque la cámara auxiliar insertando el orificio mayor en el adaptador bucal (Fig. 2)

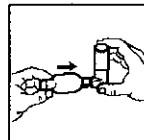


Fig. 2

3. Tape la cámara auxiliar con la tapa que se había retirado del aerosol cuidando que esté bien ajustada (Fig. 3)

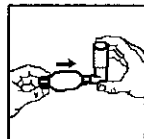


Fig. 3

4. Ejerciendo presión con el pulgar sobre la base del aerosol libere una dosis en la cámara (Fig. 4)

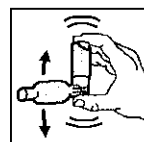


Fig. 4

5. Retirando con rapidez la tapa, inhale el producto contenido en la cámara. La inhalación debe hacerse lo más rápido posible después de haber liberado la dosis. Retenga unos segundos lo inhalado para permitir que la sustancia pueda penetrar correctamente. Luego, retire la cámara y espire lentamente. (Fig. 5)

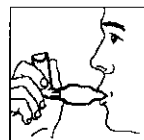


Fig. 5

6. Si se necesita administrar más de una dosis repeta las intrucciones 3, 4 y 5.



7. Después de su uso vuelva a colocar la tapa en el adaptador bucal.

Mantenga el adaptador y la cámara bien limpios. Pueden lavarse con agua caliente e incluso con jabones líquidos. Si se emplea jabón enjuáguese bien con agua.

Cada vez que se use la cámara verifique que en su interior no se haya introducido accidentalmente un cuerpo extraño.

Otras precauciones:

Aunque no se conocen efectos perjudiciales en el embarazo, es preferible no utilizar COMBIVENT al menos durante los primeros tres meses, por lo tanto, debe comunicarle a su médico si quiere quedar embarazada o si queda embarazada mientras lo está utilizando

Si está amamantando.

Si sufre de dificultad súbita para respirar (disnea) o empeoramiento repentino y las pulverizaciones adicionales ya no son suficientes para aliviar los síntomas.

Si el tratamiento no produce el efecto deseado ya que podría llegar a ser necesario un tratamiento adicional. En tal caso, deberá ponerse en contacto con su médico para que pueda volver a evaluar su plan de tratamiento.

Si ocurre exacerbación de las molestias respiratorias que obliga a aumentar la dosis e incluso si resultó eficaz. En ese caso usted debe ir a ver a su médico sin demora, dado que la necesidad de dosis diarias muy altas (por encima de la máxima dosis diaria recomendada) debe considerarse como una posible señal de un empeoramiento del cuadro de base, que puede resultar peligroso.

En las siguientes condiciones COMBIVENT solo debe ser usado luego de determinar el riesgo/beneficio: en caso de enfermedad cardíaca (por ej.: infarto agudo de miocardio), exceso de actividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo), feocromocitoma (un muy raro trastorno hormonal), Diabetes mellitus mal controlada, si tiene problemas con su glándula prostática, si usted sufre de glaucoma (excesiva presión interna en los ojos)

Se debe alertar a los pacientes con enfermedad cardíaca severa subyacente (por ejemplo insuficiencia cardíaca severa), que reciben salbutamol para su enfermedad respiratoria, para que busquen asesoramiento médico inmediato si sufren dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de su enfermedad cardíaca.

Existen reportes aislados de complicaciones oculares (glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando al administrar COMBIVENT fue aerosolizado accidentalmente en los ojos. El dolor o disconfort ocular, visión borrosa, visión con halos o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos podrían ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se desarrollara cualquier combinación de estos síntomas, se debe consultar inmediatamente a un especialista.

Posibles efectos adversos: COMBIVENT puede provocar reacciones alérgicas (hipersensibilidad), alteraciones psicológicas, nerviosismo, mareos, dolor de cabeza, temblor, arritmias (por ej.: fibrilación auricular), palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, disminución ó aumento de la presión arterial, broncoespasmo, estrechamiento de la laringe (laringoespasmo), edema de faringe, tos, disfonía, irritación de la garganta, edema de la boca, boca seca, trastorno de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos, hinchazón de lengua, labios y facial (angioedema), sudoración excesiva (hiperhidrosis), erupción, urticaria, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor muscular, retención urinaria, sensación de falta de vitalidad generalizada (astenia).

La concentración de potasio en la sangre puede disminuir durante el tratamiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

SOBREDOSIFICACION:

páginas.

SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE GUERRERO
MEXICO, D.F. NO. 14,999



Los efectos por sobredosificación deben suponerse principalmente relacionados con salbutamol, puesto que la sobredosificación aguda por bromuro de ipratropio es poco probable ya que no se absorbe bien sistémicamente tras la administración oral o por inhalación.

Los síntomas de sobredosificación por salbutamol pueden incluir dolor anginoso, hipertensión, hipokalemia y taquicardia.

Los síntomas esperados de la sobredosis con bromuro de ipratropio (como boca seca, alteraciones de la acomodación visual) son de naturaleza leve y transitoria en vista del amplio rango terapéutico y la administración tópica.

Tratamiento:

El antídoto de elección para la sobredosificación con salbutamol es un beta-bloqueante cardioselectivo, pero debe prestarse atención a la administración de este tipo de fármacos a pacientes con historial de broncoespasmo.

"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 a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACION:

Envases de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) con adaptador bucal y cámara auxiliar.

Envases de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) con adaptador bucal.

Envase de repuesto de 5 ml (= 100 dosis), 10 ml (= 200 dosis) y 15 ml (= 300 dosis) sin adaptador bucal.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.332

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil, Quim. e Farmac. Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 – Itapeverica da Serra – SP – Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos –CRF – SP N° 6870 –CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

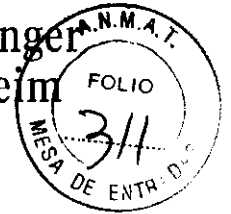
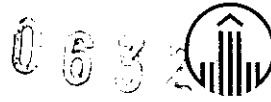
Avda. Del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: 4704-8333

Director Técnico: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA ULTIMA REVISION:



**COMBIVENT® SM
IPRATROPIO
SALBUTAMOL**

Solución monodosis para nebulizar
0,5 mg/3 mg/2,5 ml

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA INGLESA

Cada vial monodosis contiene:

Bromuro de ipratropio 0,5 mg

Sulfato de salbutamol 3 mg

(equivalente a 2,5 mg de salbutamol base)

en un excipiente de cloruro sódico 22.1 mg, ácido clorhídrico (pH 3.4) 1 N 0.0011 ml y agua desmineralizada, c.s.p. 2,5 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Broncodilatador. Código ATC R03

INDICACIONES:

COMBIVENT SM se encuentra indicado en el manejo del broncoespasmo reversible, asociado con enfermedades obstructivas de las vías aéreas en pacientes que requieren más de un broncodilatador.

ACCION FARMACOLOGICA:

El bromuro de ipratropio es un compuesto cuaternario de amonio con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En estudios preclínicos, parece inhibir reflejos mediados vagalmente al antagonizar la acción de la acetilcolina, el agente transmisor liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos evitan el aumento de la concentración intracelular Ca^{++} provocada causado por la interacción de la 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).

Luego de la inhalación del bromuro de ipratropio, la broncodilatación, es de naturaleza local y sitio específica al pulmón y no de naturaleza sistémica.

El sulfato de salbutamol es un agente beta adrenérgico que actúa en el músculo liso de la vía aérea produciendo broncodilatación. Salbutamol relaja el músculo liso desde la traquea hasta los bronquiolos terminales y protege contra los estímulos broncoconstrictores.

COMBIVENT SM provee la liberación simultánea de ipratropio y salbutamol permitiendo un efecto aditivo en los receptores muscarínicos y β_2 adrenérgicos en el pulmón resultando en una broncodilatación superior a la provista por cada agente por separado.



Estudios controlados en pacientes con broncoespasmo reversible han demostrado que COMBIVENT SM posee un mayor efecto broncodilatador que cada uno de sus componentes por separado sin aumento de las reacciones adversas.

FARMACOCINÉTICA:

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 de las vías respiratorias (orofaringe)

Ipratropio

La excreción renal acumulada (0-24) 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 4% de una dosis inhalada. Sobre la base de estos datos se estima que la biodisponibilidad sistémica total de las dosis orales e inhaladas de bromuro de ipratropio son del 2% y del 7% al 9% 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 equilibrio (Vdss) es aproximadamente de 176 litros ($\approx 2,4$ l/kg). La unión del fármaco con las proteínas plasmáticas es mínima (menos del 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 acumulada (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, el 9,3% tras la administración oral y el 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. Los principales metabolitos urinarios se unen poco al receptor muscarínico y deben ser considerados inactivos.

Salbutamol

El salbutamol se absorbe rápida y completamente tras la administración oral, ya sea por vía inhalatoria o gástrica, y su biodisponibilidad oral es de alrededor del 50%. La concentración plasmática media máxima de salbutamol de 492 pg/ml se alcanza después de 3 horas de la inhalación de COMBIVENT SM. Después de esta inhalación única, se estima que alrededor del 27% de la dosis suministrada por la boquilla se excreta inmodificada en la orina de 24 horas. Se calcularon los parámetros cinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. El volumen de distribución aparente (Vz) es de aproximadamente



156 litros ($\approx 2,5$ l/kg). Sólo alrededor del 8 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. El salbutamol atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones cercanas al 5% de las concentraciones plasmáticas. La semivida terminal media es de alrededor de 4 horas, la depuración total media es de 480 l/min y la depuración renal media, de 291 l/min.

El salbutamol es metabolizado por conjugación a 4'-O-sulfato. El R(-)-enantiómero del salbutamol (levosalbutamol) es metabolizado preferentemente y en consecuencia es eliminado del organismo en forma más rápida que el S(+)-enantiómero. Tras la administración intravenosa la excreción urinaria fue completa después de aproximadamente 24 horas. La mayor parte de la dosis se excretó como compuesto de origen (64,2%) y el 12,0% se excretó en forma conjugada con sulfato. Después de la administración oral, la excreción urinaria del fármaco inmodificado y del conjugado con sulfato fue del 31,8% y el 48,2% de la dosis, respectivamente.

La coadministración de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol no potencia la absorción sistémica de sus componentes por lo cual la acción aditiva de COMBIVENT SM se debe al efecto local combinado sobre el pulmón, tras la inhalación.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION

Debido a que no existe suficiente información sobre el tratamiento con COMBIVENT[®] SM en los niños, su uso no está indicado en los pacientes pediátricos.

COMBIVENT SM no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Debe utilizarse con precaución en esas poblaciones de pacientes.

Se debe advertir a los pacientes que en caso de presentar disnea (dificultad para respirar) aguda o que empeora rápidamente si las inhalaciones adicionales de COMBIVENT SM no son suficientes para producir una mejoría adecuada que consulten al médico o concurren al hospital más cercano inmediatamente.

En asma, se debe considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante.

Se recomiendan las siguientes dosis de COMBIVENT SM en adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada):

COMBIVENT SM solución inhalable en viales monodosis puede administrarse con un nebulizador adecuado o un ventilador con presión positiva intermitente.

Las siguientes dosis se recomiendan para adultos (incluyendo pacientes ancianos) y adolescentes mayores de 12 años.

Tratamiento del ataque agudo: En muchos casos, el contenido de un vial es suficiente para un pronto alivio de los síntomas.

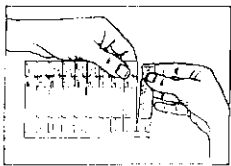
En casos severos, si un ataque no es aliviado por un vial monodosis dosis, es posible que se requiera la administración de un segundo vial. En estos casos el paciente debe consultar al médico o concurrir al hospital más cercano, inmediatamente.

Tratamiento de mantenimiento: El contenido de una dosis, 3 a 4 veces al día.

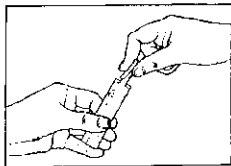
Debe advertirse a los pacientes para que consulten a un médico o acudan al hospital más cercano sin pérdida de tiempo en caso de disnea (dificultad respiratoria) aguda o que empeora rápidamente, si la inhalación no produce la mejoría esperada.

MODO DE EMPLEO:

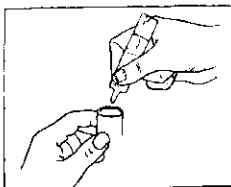
Antes de comenzar el tratamiento con COMBIVENT SM, usted debe estar seguro de conocer cómo usar y mantener su nebulizador. Los viales de dosis individual son para inhalar con dispositivos nebulizadores adecuados y no se deben administrar por vía oral o parenteral. COMBIVENT SMSM está listo para usar sin diluir. En caso de considerarlo conveniente, su médico le explicará cómo utilizar una solución estéril de cloruro de sodio 0,9 %, que no contenga conservador (solución fisiológica), para diluir COMBIVENT SM inmediatamente antes de su empleo.



- 1) Prepare el nebulizador para el llenado, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante o el médico
- 2) Abra la bolsa de aluminio y desprenda un vial monodosis de la tira.



- 3) Para abrir el vial, gire la parte superior. Es importante utilizar el contenido del vial lo antes posible después de ser abierto.



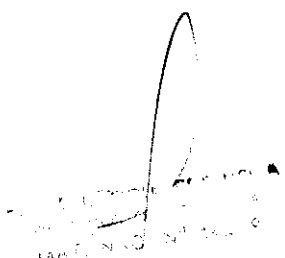
- 4) Vuelque el contenido del vial dentro de la cámara de su nebulizador. Si su médico le ha recomendado no utilizar todo el contenido del vial, mida la dosis prescrita con una jeringa.

5) Agite suavemente la cámara de nebulización y conéctela a la pieza bucal o a la máscara facial. Conecte el tubo del nebulizador a la bomba de aire u oxígeno.

6) Colóquese la máscara facial de manera que la vaporización no entre en contacto con los ojos. Inspire tranquila y profundamente por la boca a través de la máscara facial o la pieza bucal hasta consumir la solución. Después de usar, descarte la solución restante en el recipiente y limpie el nebulizador, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Como los viales de dosis individual no contienen conservantes, es importante que su contenido se utilice rápidamente una vez abiertos, y que se utilice un vial nuevo para cada administración, con el fin de evitar la contaminación microbiana. Los viales parcialmente usados, abiertos o dañados se deben descartar.

Se recomienda ampliamente no mezclar la solución para inhalación de COMBIVENT SMSM con otros fármacos en el mismo nebulizador.



PROYECTO DE PROSPECTO



Boehringer
Ingelheim



063

Después de utilizar COMBIVENT SM:

Si después de la aplicación de COMBIVENT SM usted siente que experimenta dificultades respiratorias, no aplique ninguna dosis más (a menos que ésto le haya sido indicado) y consulte a su médico de inmediato.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes o a la atropina o a sus derivados, y cualquier otro componente del producto. Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y taquiarritmias, diabetes descompensada, e infarto de miocardio reciente.

PRECAUCIONES:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de COMBIVENT SM, como se demostró por raros casos de urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo y edema orofaríngeo.

Existen reportes aislados de complicaciones oculares (midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando al administrar bromuro de ipratropio ya sea solo o en combinación con un beta₂ agonista adrenérgico fue aerosolizado en los ojos.

El dolor o discomfort ocular, visión borrosa, visión con halos o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión corneal y conjuntival podrían ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se desarrollara cualquier combinación de estos síntomas, se debe iniciar un tratamiento con gotas mióticas y solicitar inmediatamente consejo a un especialista. Por lo tanto los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de COMBIVENT SM. Debe cuidarse de no exponer los ojos a la solución o aerosol de COMBIVENT SM. Se recomienda que la solución sea nebulizada mediante una pieza bucal. Si no estuviera disponible y se usara la máscara del nebulizador, ésta debe asentarse apropiadamente.

Los pacientes predispuestos al desarrollo de glaucoma deben ser específicamente advertidos de proteger sus ojos.

En las siguientes condiciones COMBIVENT SM 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
- Hipertrofia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga
- Pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo estrecho.

Se pueden observar efectos cardiovasculares con los fármacos simpaticomiméticos, incluido COMBIVENT SM.

Existe alguna evidencia de datos postventa y literatura publicada de ocurrencia poco frecuente de isquemia miocárdica asociada con Salbutamol. Se debe alertar a los pacientes con enfermedad cardíaca severa subyacente (por ejemplo, enfermedad cardíaca isquémica,



taquiarritmia o insuficiencia cardiaca severa), que reciben salbutamol para su enfermedad respiratoria, para que busquen asesoramiento médico si sufren dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de su enfermedad cardiaca. Se han reportado cambios en el ECG y prolongación del intervalo QT

Se debe prestar atención a los síntomas como disnea y dolor en el pecho, dado que su origen puede ser tanto respiratorio como cardíaco.

Una hipokalemia potencialmente seria puede resultar de la terapia con beta₂ agonistas. Adicionalmente, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipokalemia en el ritmo cardíaco. Usar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, hipocalemia, enfermedad renal o hepática.

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a padecer trastornos de la motilidad gastrointestinal.

En caso de un empeoramiento rápido de la disnea (dificultad para respirar) debe consultarse a un médico inmediatamente. Se han descrito casos de broncoespasmo paradójico que pueden poner en riesgo la vida. En ese caso, suspender la aplicación del COMBIVENT y consultar al médico inmediatamente para iniciar tratamiento.

Se han reportado muertes por exceso de uso del medicamento.

Si se requieren dosis de COMBIVENT SM mayores a las recomendadas para el control de los síntomas, el plan terapéutico del paciente debe ser revisado por el médico.

El uso de COMBIVENT SM puede arrojar resultados positivos debidos al salbutamol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, como por ejemplo en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje).

Interacciones: Los beta-adrenérgicos, derivados de la xantina y anticolinérgicos pueden potenciar el efecto de COMBIVENT SM.

La hipokalemia inducida por beta₂ adrenérgicos puede aumentar por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, glucocorticoides y diuréticos. Esto debe tenerse en cuenta particularmente en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea. Por lo tanto se debe tener precaución en la co-administración de COMBIVENT aerosol con otras drogas simpaticomiméticas debido al incremento del riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

La hipokalemia puede resultar en una susceptibilidad aumentada a las arritmias en pacientes que reciben digoxina.

Los cambios en el ECG y/o hipocalemia que pueden resultar de la administración de diuréticos de asa o tiazídicos, pueden ser agravados agudamente por la administración de los beta-agonistas, especialmente si se exceden las dosis recomendadas. Aunque no se desconoce la significancia clínica de estos efectos, se debe tener precaución en la coadministración de estos diuréticos con el COMBIVENT aerosol.

Se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Los beta bloqueantes y salbutamol pueden inhibirse en sus efectos mutuamente. Una reducción potencialmente seria del efecto broncodilatador puede ocurrir durante la administración concurrente de beta bloqueantes, por lo que su uso debe ser hecho con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

Los beta₂ agonistas deben ser administrados con precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos ya que

[Handwritten signature and illegible text]



6 3 2

puede aumentar la acción agonista beta adrenérgica, o dentro de las dos semanas de su discontinuación, porque se puede potencial la acción de salbutamol sobre el sistema cardiovascular. Se debe considerar otra alternativa terapéutica a los IMAO o antidepresivos tricíclicos.

La inhalación de anestésicos halogenados hidrocarbonados tales como halotano, tricloroetileno y enflurano pueden aumentar la susceptibilidad a los efectos cardiovasculares de los beta₂ agonistas.

Hay una potencial interacción de suma de efectos cuando se administra COMBIVENT aerosol con otras drogas anticolinérgicas. Por lo tanto se debe tener precaución en la co-administración de COMBIVENT aerosol con otras drogas anticolinérgicas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia: La seguridad de COMBIVENT SM durante el embarazo humano no ha sido establecida. Deben observarse las precauciones habituales en lo que hace al uso de medicamentos especialmente durante el primer trimestre. Debe tenerse en cuenta el efecto inhibitorio sobre las contracciones uterinas que posee COMBIVENT SM. Los beneficios de la administración de COMBIVENT[®] durante el embarazo confirmado o presunto, deben valorarse con respecto a los posibles riesgos para el feto

Con relación al bromuro de ipratropio, los estudios preclínicos no han mostrado efectos embriotóxicos ni teratogenicos después de la inhalación o de la aplicación intranasal de dosis considerablemente superiores a las recomendadas para el hombre. Con respecto al sulfato de salbutamol, los estudios preclínicos no inhalatorios mostraron ausencia de efectos perjudiciales directos o indirectos, salvo en los casos en que se excedió la Dosis Máxima Diaria Recomendada en Humanos (DMDRH).

No se sabe si el Salbutamol e ipratropio son excretados por la leche materna y sus efectos sobre el recién nacido no son conocidos. Aunque los cationes cuaternarios insolubles en lípidos pasan a la leche materna, se considera improbable que ipratropio pueda alcanzar en el niño una importante cantidad, especialmente cuando es administrado en aerosol. Sin embargo, dado que muchas drogas son excretadas por la leche materna, debe tenerse precaución cuando COMBIVENT SM es administrado a mujeres en periodo de lactancia.

No se han estudiado los efectos de COMBIVENT[®] sobre la fertilidad humana. Los estudios preclínicos realizados con bromuro de ipratropio y salbutamol no mostraron efectos adversos 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 efectos adversos como mareos, alteraciones de la acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con COMBIVENT SM. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan los efectos adversos mencionados antes, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Muchas de las reacciones adversas listadas se pueden atribuir a las propiedades anticolinérgicas y simpaticomiméticas beta₂-adrenérgicas de COMBIVENT SM. Como sucede



con todos los tratamientos inhalatorios, COMBIVENT SM puede producir síntomas de irritación local. Las reacciones adversas se identificaron a partir de datos obtenidos en ensayos clínicos y de farmacovigilancia durante el uso posterior a la aprobación de la droga. Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, irritación de garganta, tos, sequedad bucal, trastornos de la motilidad gastrointestinal (incluye estreñimiento, diarrea y vómitos), náuseas y mareos.

0632

Trastornos del sistema inmune:

- Reacción anafiláctica
- Hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- Hipokalemia

Trastornos psiquiátricos:

- Trastorno mental
- Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

- Mareos
- Dolor de cabeza
- Temblor
- Incoordinación motora

Trastornos oculares:

- Trastornos de la acomodación
- Edema corneal
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Dolor ocular
- Aumento de la presión intraocular
- Midriasis
- Visión borrosa
- Hiperemia conjuntival
- Visión de halos

Trastornos cardiacos:

- Arritmia
- Fibrilación auricular
- Isquemia miocárdica
- Palpitaciones
- Taquicardia
- Taquicardia supraventricular
- Disminución de la presión sanguínea diastólica
- Aumento de la presión sanguínea sistólica



Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

- Broncoespasmo
- Broncoespasmo paradójal
- Laringoespasmo
- Edema faríngeo
- Tos
- Disfonía
- Sequedad de garganta

Trastornos gastrointestinales:

- Sequedad bucal
- Náuseas
- Irritación de la garganta
- Diarrea
- Vómitos
- Estreñimiento
- Trastornos de la motilidad gastrointestinal
- Edema bucal
- Estomatitis

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Reacciones cutáneas como:

- Erupción
- Prurito
- Urticaria
- Angioedema
- Hiperhidrosis

Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:

- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Mialgias

Trastornos renales y urinarios:

- Retención urinaria

Trastornos generales y patologías del sitio de administración:

- Astenia

Exploraciones complementarias:

- Disminución de la presión arterial diastólica
- Aumento de la presión arterial sistólica

SOBREDOSIFICACION:

Los efectos por sobredosificación deben suponerse principalmente relacionados con salbutamol, puesto que la sobredosificación aguda por bromuro de ipratropio es poco probable ya que no se absorbe bien sistémicamente tras la administración oral o por inhalación.

[Handwritten signature and stamp]



Los síntomas previsible de sobredosificación son los provocados por la estimulación beta adrenérgica excesiva, entre los cuales los más prominentes son taquicardia, palpitaciones, temblor, hipertensión, hipotensión, aumento de la presión arterial diferencial, dolor anginoso, arritmias y sofocos.

Los síntomas esperados de la sobredosis con bromuro de ipratropio (como boca seca, alteraciones de la acomodación visual) son de naturaleza leve y transitoria en vista del amplio rango terapéutico y la administración tópica.

Tratamiento:

Administración de sedantes, tranquilizantes; los casos graves se tratarán en la unidad de cuidados intensivos

El antídoto de elección para la sobredosificación con salbutamol es un beta-bloqueante cardioselectivo, pero debe prestarse atención a la administración de este tipo de fármacos a pacientes con historial de broncoespasmo.

"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. 4801-5555 y Htal. A. Posadas tel.011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C

PRESENTACION:

Envases con 10, 20, 60 y 100 viales monodosis.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.332.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

BOEHRINGER INGELHEIM Ltd. Bracknell, Inglaterra.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Avda. Del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: 4704-8333

Director Técnico: Farm., Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

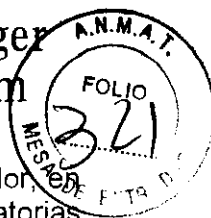
FECHA ÚLTIMA REVISION:

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

¿Qué contiene COMBIVENT SM? Cada dosis individual contiene bromuro de ipratropio 0,5 mg y sulfato de salbutamol 3 mg (equivalente a 2,5 mg de salbutamol base), en 2,5 ml de solución isotónica.

¿Qué es y para qué se utiliza? COMBIVENT SM pertenece a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores, los cuales ayudan a mejorar la respiración logrando dilatar las vías respiratorias.





COMBIVENT SM es un broncodilatador que está indicado para ser usado con nebulizador en el tratamiento de afecciones que producen estrechamiento de las vías respiratorias (broncoespasmo reversible).

0632

¿Cuándo no utilizar COMBIVENT SM?

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

La seguridad y eficacia de COMBIVENT SM no ha sido establecida aún en menores de 12 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos tales como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, medicamentos glucocorticoides, diuréticos, digoxina, betabloqueantes y anestésicos como el halotano o medicamentos beta-adrenérgicos, derivados de las xantinas y anticolinérgicos (éstos tres últimos pueden potenciar el efecto de COMBIVENT SM), inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

¿Cómo usar COMBIVENT SM?

Debido a que no existe suficiente información sobre el tratamiento con COMBIVENT SM en los niños, su uso no está indicado en los pacientes pediátricos.

COMBIVENT SM no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Debe utilizarse con precaución en esas poblaciones de pacientes.

Se debe advertir a los pacientes que en caso de presentar disnea (dificultad para respirar) aguda o que empeora rápidamente si las inhalaciones adicionales de COMBIVENT SM no son suficientes para producir una mejoría adecuada que consulten al médico o concurren al hospital más cercano inmediatamente.

En asma, se debe considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante.

NO exceder la dosis prescrita por su médico.

NO usar su nebulizador más veces que las que su médico recomendó.

COMBIVENT SM no debe ser deglutido.

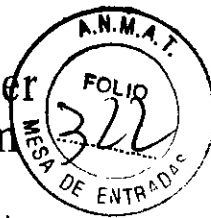
La dosis que se recomienda habitualmente es:

Adultos y niños mayores de 12 años de edad: el contenido de una dosis individual, 3 a 4 veces al día.

Si la dosis efectiva no produce el alivio esperado o los efectos de una dosis duran menos de 3 horas, usted debe consultar inmediatamente a su médico, por si se requiere ajuste del tratamiento.

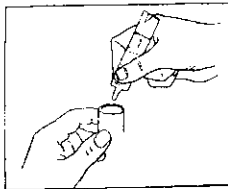
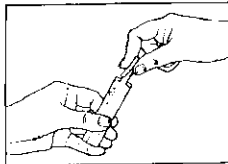
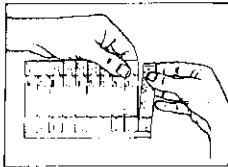
Antes de comenzar el tratamiento con COMBIVENT SM, usted debe estar seguro de conocer cómo usar y mantener su nebulizador.

COMBIVENT SM está listo para usar sin diluir. En caso de considerarlo conveniente, su médico le explicará cómo utilizar una solución estéril de cloruro de sodio 0,9 %, que no contenga



conservador (solución fisiológica), para diluir COMBIVENT SM inmediatamente antes de su empleo.

0632



- 1) Prepare el nebulizador para el llenado, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante o el médico
- 2) Abra la bolsa de aluminio y desprenda un vial monodosis de la tira.
- 3) Para abrir el vial, gire la parte superior. Es importante utilizar el contenido del vial lo antes posible después de ser abierto.
- 4) Vuelque el contenido del vial dentro de la cámara de su nebulizador. Si su médico le ha recomendado no utilizar todo el contenido del vial, mida la dosis prescrita con una jeringa.

5) Agite suavemente la cámara de nebulización y conéctela a la pieza bucal o a la máscara facial. Conecte el tubo del nebulizador a la bomba de aire u oxígeno.

6) Colóquese la máscara facial de manera que la vaporización no entre en contacto con los ojos. Inspire tranquila y profundamente por la boca a través de la máscara facial o la pieza bucal hasta consumir la solución. Después de usar, descarte la solución restante en el recipiente y limpie el nebulizador, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Dado que los viales monodosis no contienen conservantes, es importante que el contenido se use pronto después de abrirlo y que se utilice un vial nuevo para cada administración a fin de evitar la contaminación microbiana. Los viales usados parcialmente, abiertos o dañados, deben desecharse.

No mezclar COMBIVENT SM solución para inhalación con otros fármacos en el mismo nebulizador.

Luego de utilizar COMBIVENT SM:

Si después de la aplicación de COMBIVENT SM usted experimenta dificultades respiratorias, consulte a su médico de inmediato.

Recuerde que:

La solución es solamente para inhalación. No la inyecte ni la ingiera.
Conserve los viales a temperatura ambiente, lejos del calor y de la luz.



Otras precauciones:

Si sufre de dificultad súbita para respirar (disnea) o empeoramiento repentino y las nebulizaciones adicionales ya no son suficientes para aliviar los síntomas.

Si el tratamiento no produce el efecto deseado ya que podría llegar a ser necesario un tratamiento adicional. En tal caso, deberá ponerse en contacto con su médico para que pueda volver a evaluar su plan de tratamiento.

Si ocurre exacerbación de las molestias respiratorias que obliga a aumentar la dosis e incluso si resultó eficaz. En ese caso usted debe ir a ver a su médico sin demora, dado que la necesidad de dosis diarias muy altas (por encima de la máxima dosis diaria recomendada) debe considerarse como una posible señal de un empeoramiento del cuadro de base, que puede resultar peligroso.

Utilizar con precaución en caso de enfermedad cardíaca (por ej.: infarto agudo de miocardio) u otros desórdenes vasculares, exceso de actividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo), feocromocitoma (un muy raro trastorno hormonal), presión arterial alta (hipertensión), Diabetes mellitus mal controlada, si tiene problemas con su glándula prostática, si usted sufre de glaucoma (excesiva presión interna en los ojos)

Se debe alertar a los pacientes con enfermedad cardíaca severa subyacente (por ej.: insuficiencia cardíaca severa), que reciben salbutamol para su enfermedad respiratoria, para que busquen asesoramiento médico inmediato si sufren dolor de pecho u otros síntomas de empeoramiento de su enfermedad cardíaca.

Existen reportes aislados de complicaciones oculares (glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando al administrar COMBIVENT SM fue aerosolizado accidentalmente en los ojos. El dolor o disconfort ocular, visión borrosa, visión con halos o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos podrían ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se desarrollara cualquier combinación de estos síntomas, se debe consultar inmediatamente a un especialista. Por lo que se recomienda que la solución sea nebulizada mediante una pieza bucal. Si no estuviera disponible y se usara la máscara del nebulizador, ésta debe asentarse apropiadamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

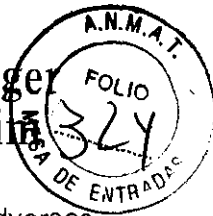
No se ha establecido la seguridad de COMBIVENT SM durante el embarazo. Debe tomarse en cuenta el efecto inhibitorio de COMBIVENT SM sobre las contracciones uterinas. Los beneficios de la administración de COMBIVENT SM durante el embarazo confirmado o presunto, deben valorarse con respecto a los posibles riesgos para el feto. Deben tomarse las precauciones habituales con respecto al uso de fármacos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

No se sabe si el bromuro de ipratropio y el sulfato de salbutamol se excretan en la leche materna. Sin embargo, dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre COMBIVENT SM a madres lactantes.

No se han estudiado los efectos de COMBIVENT SM sobre la fertilidad humana.

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 efectos adversos como mareos, alteraciones de la acomodación, midriasis (aumento de la dilatación pupilar) y visión borrosa durante el tratamiento con COMBIVENT SM. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan los efectos adversos mencionados antes, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

Posibles efectos adversos: COMBIVENT SM puede provocar reacción anafiláctica, Hipersensibilidad, Hipokalemia, Trastorno mental, Nerviosismo, Mareos, Dolor de cabeza, Temblor, Trastornos de la acomodación, Edema corneal, Glaucoma de ángulo cerrado, Dolor ocular, Aumento de la presión intraocular, Midriasis, Visión borrosa, Hiperemia conjuntival, Visión de halos, Arritmia, Fibrilación auricular, Isquemia miocárdica, Palpitaciones, Taquicardia, Taquicardia supraventricular, Disminución de la presión sanguínea diastólica, Aumento de la presión sanguínea sistólica, Broncoespasmo, Broncoespasmo paradójico, Laringoespasmo, Edema faríngeo, Tos, Disfonía, Sequedad de garganta, Sequedad bucal, Náuseas, Irritación de la garganta, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento, Trastornos de la motilidad gastrointestinal, Edema bucal, Estomatitis, Reacciones cutáneas como: Erupción, Prurito, Urticaria, Angioedema, Hiperhidrosis, Espasmos musculares, Debilidad muscular, Mialgias, Retención urinaria, Astenia y Disminución de la presión arterial diastólica, Aumento de la presión arterial sistólica. Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

SOBREDOSIFICACION:

Los efectos por sobredosificación deben suponerse principalmente relacionados con salbutamol, puesto que la sobredosificación aguda por bromuro de ipratropio es poco probable ya que no se absorbe bien sistémicamente tras la administración oral o por inhalación.

Los síntomas de sobredosificación por salbutamol pueden incluir dolor anginoso, hipertensión, hipokalemia y taquicardia.

Los síntomas esperados de la sobredosis con bromuro de ipratropio (como boca seca, alteraciones de la acomodación visual) son de naturaleza leve y transitoria en vista del amplio rango terapéutico y la administración tópica.

Tratamiento:

El antídoto de elección para la sobredosificación con salbutamol es un beta-bloqueante cardiosselectivo, pero debe prestarse atención a la administración de este tipo de fármacos a pacientes con historial de broncoespasmo.

"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. 4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C

PRESENTACION:

Envases con 10, 20, 60 y 100 viales monodosis.

PROYECTO DE PROSPECTO



**Boehringer
Ingelheim**



0632

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.332.

Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Elaborado por:
BOEHRINGER INGELHEIM Ltd. Bracknell, Inglaterra.

Importado por:
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Avda. Del Libertador 7208, Buenos Aires.
Director Técnico: Farm., Romina Farrú

Tel.: 4704-8333

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA ÚLTIMA REVISION:

M.T. N.º 1409