



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

DISPOSICIÓN Nº

**0 5 3 4**

BUENOS AIRES, **21 ENE 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008350-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representado en la Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto COMBIVENT SM / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN MONÓDOSIS PARA NEBULIZAR, IPRATROPIO 0,5 mg/2,5 ml - SALBUTAMOL 3 mg/2,5 ml, autorizado por el Certificado Nº 44.332.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y circular Nº 004/13.

Que a fojas 177 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

*[Firma manuscrita]*  
V



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

DISPOSICIÓN Nº

0 5 3 4

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92 y 101/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 129 a 139, 145 a 153, 161 a 171, información para el paciente de fojas 140 a 144, 156 a 160, 172 a 176; desglosando de fojas 129 a 139 y 140 a 144, para la Especialidad Medicinal denominada COMBIVENT SM / IPRATROPIO - SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN MONÓDOSIS PARA NEBULIZAR, IPRATROPIO 0,5 mg/2,5 ml - SALBUTAMOL 3 mg/2,5 ml, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representado en la Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.; 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.

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten initials]*



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

DISPOSICIÓN N°

0534

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-008350-15-1

DISPOSICIÓN N°

0534

mb

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ZJK



FECHA ÚLTIMA REVISIÓN:

0534

**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).

**¿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 y derivados de las xantinas (éstos tres últimos pueden potenciar el efecto de COMBIVENT SM), inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos. El uso crónico de otros medicamentos anticolinérgicos no se recomienda.

**¿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.

0534

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.

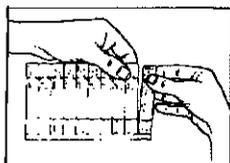
La dosis que se recomienda habitualmente es:

Adultos: el contenido de una dosis individual, 3 a 4 veces al día.

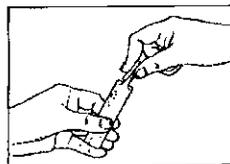
Si la dosis efectiva no produce el alivio esperado o los efectos de una dosis duran menos de 3 horas, usted debe consultar inmediatamente a su médico, por si se requiere ajuste del tratamiento.

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

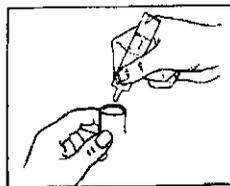
COMBIVENT SM está listo para usar sin diluir. En caso de considerarlo conveniente, su médico le explicará cómo utilizar una solución estéril de cloruro de sodio 0,9 %, que no contenga conservador (solución fisiológica), para diluir COMBIVENT SM inmediatamente antes de su empleo.



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.

0534

**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, arritmia, cardiopatía isquémica), 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 sabe si el Salbutamol e ipratropio son excretados por la leche materna y sus efectos sobre el recién nacido no son conocidos. Se considera improbable que ipratropio pueda



alcanzar en el niño una importante cantidad, especialmente cuando es administrado en aerosol. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando COMBIVENT SM es administrado a mujeres en periodo de lactancia.

#### Embarazo

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.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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.



0534

**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. 4808-2655 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

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

**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:

Laboratorio Unither, Zi de Longpré, 10 rue Andre Durouchez, FR 80080, Amiens, Francia.

Importado por:

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

Tel.: 4704-8333

Director Técnico: María Teles, Farmacéutica.

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
FECHA ÚLTIMA REVISION:**

  
María Teles  
DT- Apoderada



0534

**COMBIVENT® SM**

**IPRATROPIO  
SALBUTAMOL**

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

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

**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:**

Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos para las enfermedades de las vías aéreas obstructivas.  
Código ATC R03 AL02

**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:**

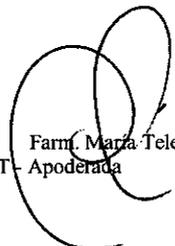
Mecanismo de acción y farmacodinamia

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<sup>++</sup> provocada causado por la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico en el músculo liso bronquial.

La liberación de Ca<sup>++</sup> 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.

  
Farm. María Teles  
DT- Apoderada



COMBIVENT SM provee la liberación simultánea de ipratropio y salbutamol permitiendo un efecto aditivo en los receptores muscarínicos y beta<sub>2</sub> adrenérgicos en el pulmón resultando en una broncodilatación superior a la provista por cada agente por separado.

0534

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

##### Absorción

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.

##### Distribución

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%). Los datos preclínicos indican que el ipratropio, una amina cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica ni la placenta.

##### Biotransformación

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 alrededor del 60% de la dosis sea metabolizada principalmente en el hígado, la mayor parte probablemente por oxidación.

##### Eliminación

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.

0537

### Salbutamol

#### Absorción y distribución

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. 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 proteínas plasmáticas. El salbutamol atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones cercanas al 5% de las concentraciones plasmáticas.

#### Biotransformación y eliminación

Después de esta inhalación única, se estima que alrededor del 27% de la dosis suministrada por la boquilla se excreta sin modificación en la orina de 24 horas.

La semivida terminal media es de alrededor de 4 horas, la depuración total media es de 480 ml/min y la depuración renal media, de 291ml/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 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 caso de requerirse dosis de COMBIVENT SM más altas que las recomendadas para controlar los síntomas, se deberá revisar el plan terapéutico del paciente.

En asma, se debe considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante.

0 5 3 4

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

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

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, por ejemplo, en el ámbito hospitalario. Puede recomendarse la modalidad de tratamiento en el hogar en casos excepcionales (síntomas severos o en pacientes experimentados que requieren dosis más altas) en aquellos casos en los que una dosis baja de un broncodilatador beta-agonista de acción rápida haya sido insuficiente para brindar alivio tras la consulta con un médico especialista.

El tratamiento con la solución para nebulizar en viales monodosis siempre debe iniciarse con la dosis recomendada más baja (1 vial monodosis). En casos muy severos pueden requerirse dos viales monodosis para el alivio de los síntomas. Debe suspenderse la administración una vez logrado un alivio suficiente de los síntomas.

Las siguientes dosis se recomiendan para adultos (incluyendo pacientes ancianos).

**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, es posible que se requiera la administración de un segundo vial. En estos casos se recomienda a los pacientes debe consultar al médico o concurrir al hospital más cercano, inmediatamente.

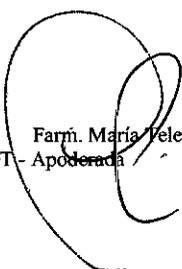
**Tratamiento de mantenimiento:** El contenido de una dosis, 3 a 4 veces al día.

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:

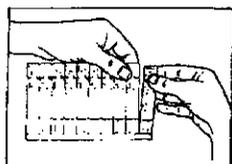
Antes de comenzar el tratamiento con COMBIVENT SM, usted debe estar seguro de conocer cómo usar y mantener su nebulizador. Los viales de dosis individual son para inhalar con dispositivos nebulizadores adecuados y no se deben administrar por vía oral o parenteral.

COMBIVENT 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 % (solución fisiológica), que no contenga conservador, para diluir COMBIVENT SM inmediatamente antes de su empleo.

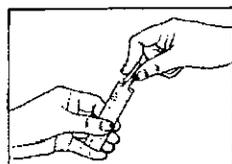
  
Fariña, María Teles  
DT- Apoderada



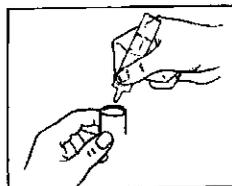
0534



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 SM con otros fármacos en el mismo nebulizador.

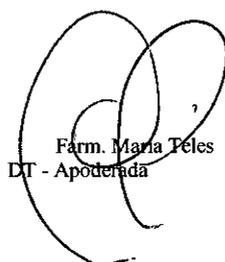
**Después de utilizar COMBIVENT SM:**

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

**CONTRAINDICACIONES:**

COMBIVENT SM está contraindicado en:

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.

  
Fárm. María Téles  
DT - Apoderada





0537

**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.

**Broncoespasmo paradójico**

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

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 beta<sub>2</sub> agonista adrenérgico entra en contacto accidentalmente con 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.

**Efectos cardiovasculares**

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 cardíaca severa), que reciben salbutamol para su enfermedad respiratoria, para que busquen asesoramiento médico si sufren dolor de pecho u otros

TLA  
✓



síntomas de empeoramiento de su enfermedad cardíaca. Se han reportado cambios en el ECG y prolongación del intervalo QT

0534

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

#### Hipokalemia

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. En tales situaciones, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

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 aguda debe indicarse a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente.

*Se han reportado muertes por exceso de uso del medicamento.*

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:**

La administración concomitante crónica de COMBIVENT® con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante crónica de COMBIVENT® con otros anticolinérgicos.

Los beta-adrenérgicos, derivados de la xantina y anticolinérgicos pueden potenciar los efectos secundarios de COMBIVENT SM cuando se administran en forma concomitante.

La hipokalemia inducida por beta<sub>2</sub> 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

FLM  
✓



administración concurrente de beta bloqueantes, por lo que su uso debe ser hecho con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

Los beta<sub>2</sub> agonistas deben ser administrados con precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (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 beta<sub>2</sub> agonistas.

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

#### Embarazo

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<sup>®</sup> 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).

#### Lactancia

No se sabe si el Salbutamol e ipratropio son excretados por la leche materna y sus efectos sobre el recién nacido no son conocidos; Se considera improbable que ipratropio pueda alcanzar en el niño una importante cantidad, especialmente cuando es administrado en aerosol. Sin embargo, , debe tenerse precaución cuando COMBIVENT SM es administrado a mujeres en periodo de lactancia.

#### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de COMBIVENT<sup>®</sup> 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.

*Handwritten signature*

**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.

**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

0 5 3 4

**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:**

V  
JUL



0534

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 previsibles de sobredosificación son los provocados por la estimulación beta-adrenérgica excesiva, entre los cuales los más prominentes son taquicardia, palpitaciones, temblor, hipertensión, hipotensión, hipokalemia, aumento de la presión arterial diferencial, dolor anginoso, arritmias y sofocos. Se ha descrito acidosis metabólica en la sobredosis con salbutamol.

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:**

Debe interrumpirse el tratamiento con COMBIVENT SM. Debe considerarse el monitoreo de los valores de electrolitos y del equilibrio ácido-base.

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. 4808-2655 y Htal. A. Posadas tel.011-4658-7777/4654-6648."

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

**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:

Laboratorio Unither, Zi de Longpré, 10 rue Andre Durouchez, FR 80080, Amiens, Francia.

Importado por:

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

Tel.: 4704-8333

Director Técnico: María Teles, Farmacéutica.

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

  
Farm. María Teles  
DT - Apoderada

V  
FLH