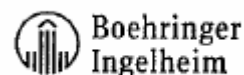


COMBIVENT[®]

brometo de ipratrópio
sulfato de salbutamol



Forma farmacêutica e apresentação

Aerossol dosificador com bocal e AEROCÂMERA: frasco com 10 ml (corresponde a 200 doses).

Uso adulto

Composição

Cada dose do aerossol (50 mcl) contém:

brometo de ipratrópio 20 mcg
sulfato de salbutamol 120 mcg
(correspondentes a 100 mcg de salbutamol base).

Excipientes: lecitina de soja, triclorofluormetano, diclorodifluormetano, diclorotetrafluoretano.

Informação ao paciente

COMBIVENT é um medicamento broncodilatador, com rápido início de ação.

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O recipiente do aerossol encontra-se sob pressão, não devendo ser forçado ou perfurado e nem exposto a temperaturas superiores a 50°C. O prazo de validade do produto encontra-se estampado no cartucho. Não tome medicamento com prazo de validade vencido.

O produto não deve ser usado durante a gravidez e a lactação, salvo recomendação médica estrita. Informe logo ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Para a correta utilização de COMBIVENT, siga a prescrição médica e a orientação descrita no item **“Instruções de uso”**. Agite bem o frasco antes de cada uso. Evite o contato do aerossol com os olhos. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Sem o conhecimento do seu médico não utilize COMBIVENT junto com outros broncodilatadores ou quaisquer outros medicamentos, nem utilize doses acima das recomendadas. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Procure um médico imediatamente se, mesmo com o uso de COMBIVENT, houver dificuldade para respirar.

Informe ao seu médico no caso de aparecimento de reações desagradáveis durante o uso do produto, tais como: tremor nos dedos, nervosismo, palpitações, tontura, dor de cabeça, secura da boca, tosse, irritação na garganta, reações alérgicas ou retenção urinária.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

COMBIVENT deve ser usado com cautela em pacientes com alterações cardiovasculares graves, diabetes não controlado, hipertireoidismo e infarto do miocárdio recente. COMBIVENT não deve ser utilizado por pacientes que tenham apresentado hipersensibilidade aos componentes de sua formulação, à atropina e/ou aos seus derivados. Não há experiência com

o uso de COMBIVENT em crianças abaixo de 12 anos de idade. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Informação técnica

Características Químicas e Farmacológicas

COMBIVENT é uma associação de dois broncodilatadores: o brometo de ipratrópio e o sulfato de salbutamol. O brometo de ipratrópio é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece atuar na inibição do reflexo vagal, antagonizando a ação da acetilcolina, o agente transmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos impedem o aumento da concentração intracelular de monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico) causado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico na musculatura lisa brônquica. O efeito broncodilatador obtido após a inalação do brometo de ipratrópio é basicamente local e específico para o pulmão, não sendo de natureza sistêmica.

O sulfato de salbutamol é um agente beta-2-adrenérgico que atua sobre a musculatura lisa das vias respiratórias, resultando em relaxamento. O salbutamol relaxa a musculatura lisa desde a traquéia até os bronquíolos terminais, oferecendo proteção contra todos os estímulos broncoconstritores.

O COMBIVENT aerossol promove a liberação simultânea do brometo de ipratrópio e do sulfato de salbutamol, permitindo o efeito sinérgico sobre os receptores muscarínicos e beta-2-adrenérgicos do pulmão, o que resulta numa broncodilatação superior à dos seus componentes isolados.

Estudos controlados em pacientes com broncoespasmo reversível demonstraram que COMBIVENT aerossol tem um efeito broncodilatador maior que os seus componentes em separado, sem a potencialização das reações adversas.

O brometo de ipratrópio é rapidamente absorvido após inalação oral. Estima-se que a biodisponibilidade sistêmica após inalação seja menor que 10% da dose. Após a administração intravenosa, a excreção renal do brometo de ipratrópio é de 46% em relação à dose administrada e a meia-vida da fase terminal de eliminação é de aproximadamente 1,6 horas. A meia-vida de eliminação da droga e dos metabólitos, determinada por marcação radioativa, é de 3,6 horas. O brometo de ipratrópio não atravessa a barreira hemato-encefálica.

O sulfato de salbutamol é absorvido rápida e completamente após a administração oral, tanto por via inalatória quanto por via gástrica. Os picos plasmáticos do salbutamol são obtidos dentro de 3 horas após a administração e o fármaco é eliminado sob forma inalterada, na urina, 24 horas após a administração. A meia-vida de eliminação do fármaco é de 4 horas. O salbutamol atravessa a barreira hemato-encefálica, atingindo concentrações correspondentes a 5% das concentrações plasmáticas.

Demonstrou-se que a co-nebulização do brometo de ipratrópio e do sulfato de salbutamol não potencializa a absorção sistêmica de qualquer desses componentes, sendo, portanto, o efeito aditivo observado com COMBIVENT devido ao seu efeito local no pulmão após a inalação.

A toxicidade aguda de COMBIVENT após administração de dose única inalada foi testada em ratos e cães. Não houve indicações de efeitos tóxicos sistêmicos até a maior dose tecnicamente testável: rato - 887/5397 mcg/kg de peso corporal (brometo de

ipratrópio/salbutamol) e cão - 165/862 mcg/kg de peso corporal (brometo de ipratrópio/salbutamol). Os componentes foram bem tolerados localmente.

A DL₅₀ aproximada após administração intravenosa foi calculada para as substâncias separadamente:

- entre 12 e 20 mg/kg de peso corporal para o brometo de ipratrópio , e
- entre 60 e 70 mg/kg de peso corporal para o salbutamol, dependendo da espécie testada (camundongo, rato, cão).

Foram feitos dois estudos de toxicidade inalatória por 13 semanas com a combinação de brometo de ipratrópio/salbutamol em ratos e cães, respectivamente. Nestes estudos foi provado que o coração é o órgão alvo.

No rato, as doses de 31,3/183,4 a 375,5/2188,4 mcg/kg de peso corporal/dia (brometo de ipratrópio/salbutamol), mostraram um aumento de peso do coração independente da dose embora sem quaisquer modificações histopatológicas detectáveis.

No cão, as doses de 32,3/197,6 a 129,2/790,4 mcg/kg de peso corporal/dia (brometo de ipratrópio/salbutamol), aumentaram discretamente a frequência cardíaca e, em dosagens maiores, detectaram-se alterações histopatológicas do tipo cicatrizes e/ou fibrose no músculo papilar do ventrículo esquerdo, acompanhadas, algumas vezes, de mineralização.

Nos estudos acima mencionados, as modificações observadas relacionam-se aos efeitos bem conhecidos dos beta-adrenérgicos como o salbutamol.

O perfil toxicológico do brometo de ipratrópio é também bem conhecido há muitos anos e caracteriza-se por efeitos anticolinérgicos típicos, como secura das membranas mucosas da cabeça, midríase, ceratoconjuntivite seca (olho ressecado) somente em cães, redução do tônus e inibição da motilidade do trato gastrointestinal (em ratos).

Estudos de toxicidade sobre a reprodução podem ser encontrados para os componentes individuais de COMBIVENT.

O salbutamol em altas doses causou fissura de palato em camundongos. Este fenômeno é bem conhecido e também ocorre depois da administração de outros compostos beta-adrenérgicos. Atualmente acredita-se que esse efeito seja causado por um aumento no nível de corticosterona materna, que pode ser considerado como resultante de um stress geral, não relevante para outras espécies. Adicionalmente, os achados pré-clínicos que aumentaram as suspeitas de que o salbutamol poderia ter propriedades teratogênicas já foram levados em consideração pela restrição do seu uso em mulheres. Além destas descobertas, os estudos realizados com brometo de ipratrópio e salbutamol revelaram somente efeitos marginais, se tanto, em embriões, fetos e filhotes, e estes somente a nível de toxicidade materna.

O brometo de ipratrópio e o salbutamol foram testados isoladamente em numerosos estudos *in vivo* e *in vitro*. Nenhuma das substâncias mostrou evidências de propriedades mutagênicas.

Também foram feitos vários estudos de carcinogenicidade *in vivo* para averiguar a existência de propriedades neoplásicas.

Depois da administração oral de salbutamol em camundongos (e não em ratos e cães), observou-se um aumento da incidência de leiomiomas do mesovário em doses 100 vezes maiores que a dose humana inalatória. O desenvolvimento de leiomiomas demonstrou ser evitável pela administração simultânea de beta-bloqueadores. Estes achados são espécie-específicos e sem relevância clínica, conseqüentemente não levando a qualquer restrição quanto ao uso clínico de salbutamol.

O brometo de ipratrópio não revelou potencial carcinogênico quando testado por via oral em ratos e camundongos.

Não se encontrou evidência de efeito imuno-toxicológico causado por COMBIVENT ou pelos seus componentes ativos.

Indicações

COMBIVENT aerossol é indicado como broncodilatador para o tratamento do broncoespasmo reversível, associado a doenças obstrutivas das vias aéreas em pacientes que requerem mais de um broncodilatador.

Contra-indicações

COMBIVENT é contra-indicado a pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou taquiarritmia. Também é contra-indicado àqueles com história de hipersensibilidade à lecitina de soja ou produtos alimentícios correlatos, como a soja e amendoim, assim como a pacientes com história de hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula, à atropina e/ou aos seus derivados.

Precauções

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de COMBIVENT aerossol, como demonstrado por casos raros de urticária, angioedema, erupção da pele, broncoespasmo e edema orofaríngeo.

Embora raros, já foram relatados efeitos oculares (como midríase, dor ocular, aumento da pressão intra-ocular e glaucoma de ângulo fechado) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinados ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos. Portanto, deve-se evitar contato de COMBIVENT com os olhos. Desconforto ou dor nos olhos, visão embaçada, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, deve-se administrar soluções mióticas e procurar um especialista imediatamente.

Os pacientes devem ser instruídos a cumprir exatamente as instruções de uso de COMBIVENT. Deve-se tomar cuidado para não expor os olhos ao contato com o aerossol. Pacientes com predisposição a glaucoma devem ser alertados a proteger especificamente os olhos.

Na presença de diabetes melito não controlado, infarto do miocárdio recente, distúrbios orgânicos cardíacos ou vasculares graves, hipertireoidismo, feocromocitoma, risco de glaucoma de ângulo fechado, hipertrofia prostática e obstrução do colo vesical, , COMBIVENT somente deverá ser empregado após cuidadosa avaliação da relação risco/benefício, especialmente quando for utilizado em doses acima das recomendadas.

Há alguns indícios em dados pós-comercialização e literatura publicada de raras ocorrências de isquemia do miocárdio associada com salbutamol. Pacientes com doença cardíaca grave subjacente (ex:doença cardíaca isquêmica, taquiarritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo salbutamol para doenças respiratórias, devem ser advertidos a procurar um médico se ocorrer dor torácica ou outros sintomas de agravamento da doença cardíaca.

O tratamento com beta-2-agonistas pode causar hipopotassemia potencialmente grave. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipopotassemia sobre o ritmo cardíaco. Nestas situações, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de potássio.

Pacientes com fibrose cística podem estar mais propensos a distúrbios da motilidade gastrointestinal.

Os pacientes devem procurar imediatamente o médico em caso de dispnéia aguda ou de piora rápida da dispnéia (dificuldade para respirar). Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e eventualmente perigoso aumentar o uso de COMBIVENT além da dose

recomendada. O esquema terapêutico do paciente deverá ser revisto por um médico quando forem necessárias doses maiores que as usuais para o controle dos sintomas.

Gravidez e lactação

A segurança do uso de COMBIVENT durante a gravidez não está estabelecida. Devem ser observadas as restrições e precauções habituais quanto ao uso de medicamentos durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre.

O efeito inibitório de COMBIVENT sobre a contração uterina deve ser levado em consideração.

O sulfato de salbutamol e o brometo de ipratrópio são provavelmente excretados no leite materno e seus efeitos sobre o recém-nascido são ainda desconhecidos. Embora bases quaternárias insolúveis em lipídios passem para o leite materno, não é de se esperar que o brometo de ipratrópio alcance o recém-nascido de maneira importante, especialmente quando administrado por inalação.

Entretanto, devido à excreção de muitas drogas no leite materno, COMBIVENT deve ser administrado a lactantes somente quando os benefícios justificarem os riscos.

Interações medicamentosas

A administração concomitante de COMBIVENT com derivados da xantina, outros beta-adrenérgicos e anticolinérgicos pode aumentar os efeitos colaterais.

O uso de derivados xantínicos, glicocorticóides e diuréticos pode aumentar a hipopotassemia induzida por beta-agonistas, particularmente em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.

A hipopotassemia pode resultar num aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes que utilizam digoxina, sendo recomendada a monitorização dos níveis séricos de potássio.

Uma redução potencialmente perigosa do efeito broncodilatador pode ocorrer durante o uso concomitante de agentes beta-bloqueadores.

Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cuidado a pacientes que estão sendo tratados com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) ou antidepressivos tricíclicos, uma vez que pode ocorrer potencialização dos efeitos dos agonistas beta-adrenérgicos.

A inalação de anestésicos halogenados tais como halotano, tricloroetileno e enflurano pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

Reações adversas

Frequência comum ($\geq 1/100 < 1/10$)

Alterações gastrointestinais:

Boca seca

Frequência incomum ($\geq 1/1000 < 1/100$)

Alterações psiquiátricas:

Nervosismo

Alterações do sistema nervoso:

Tontura

Cefaléia
Tremor

Alterações cardiovasculares:

Palpitações
Taquicardia
Aumento da pressão sistólica

Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais:

Tosse
Disfonia

Alterações gastrointestinais:

Naúsea

Alterações renais e urinárias:

Retenção urinária

Alterações gerais e condições no local de administração:

Astenia

Frequência muito rara (<1/10000)

Alterações cardiovasculares:

Arritmia
Fibrilação atrial
Isquemia do miocárdio

Frequência desconhecida

Alterações no sistema imunológico:

Reação anafilática
Hipersensibilidade

Alterações metabólicas e nutricionais:

Hipocalcemia

Alterações psiquiátricas:

Alteração mental

Alterações visuais:

Glaucoma de ângulo fechado
Dor ocular
Aumento da pressão intra-ocular
Midríase
Visão borrada

Foram relatados casos isolados de complicações oculares quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinados ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos.

Alterações cardiovasculares

Diminuição da pressão diastólica

Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais

Broncoespasmo

Laringoespasma
Edema faríngeo
Irritação da garganta

Alterações gastrointestinais:

Edema da boca
Distúrbios da motilidade gastrointestinal
Vômito

Alterações do tecido da pele e submucosa:

Angiodema
Sudorese
Urticária
Erupção na pele
Reação da pele

Alterações do tecido esquelético e conectivo:

Espasmos musculares
Fraqueza muscular
Mialgia

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Posologia

Adultos (inclusive pacientes idosos): duas inalações do aerossol, quatro vezes ao dia. Caso necessário, pode-se aumentar a dose até o limite de doze inalações, num período de 24 horas.

Crianças: não há experiência com o uso de COMBIVENT em crianças abaixo de 12 anos de idade.

Deve-se consultar imediatamente o médico ou procurar o hospital mais próximo caso ocorra dispnéia aguda ou piora rápida da dispnéia (dificuldade para respirar), se inalações adicionais não produzirem a melhora esperada.

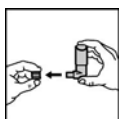
Instruções de uso

O uso correto do aerossol dosificador é essencial para o sucesso do tratamento.

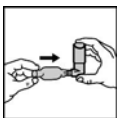
Deve-se agitar o frasco do aerossol e pressionar a válvula duas vezes antes de se iniciar a utilização de COMBIVENT.

O dispositivo auxiliar inalatório AEROCÂMERA foi desenvolvido a fim de facilitar a administração de aerossóis e garantir a máxima eficácia terapêutica dos mesmos. Quando usada corretamente, a AEROCÂMERA promove uma melhora da inalação, permitindo a penetração da substância ativa até as áreas mais profundas dos brônquios.

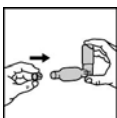
1. Retirar a tampa protetora.



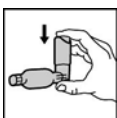
-
2. Encaixar a AEROCÂMERA no bocal do aerossol, utilizando a abertura maior.



-
3. Recolocar a tampa protetora do aerossol na abertura menor da AEROCÂMERA, a fim de evitar a saída precoce da substância ativa, e agitar energicamente o frasco.



-
4. Mediante pressão do dedo indicador sobre a base do frasco, ativar a liberação do medicamento, conforme prescrito pelo médico.



Fazer uma expiração profunda

-
5. Imediatamente após a expiração, retirar a tampa protetora, colocar a AEROCÂMERA entre os lábios, inspirar profundamente pela boca e prender a respiração por 5 a 10 segundos.



Os passos 3 a 5 deverão ser repetidos para uma segunda inalação.

6. Recoloque a tampa protetora após o uso.

Observações:

A inspiração deve ser efetuada imediatamente após a liberação do medicamento do aerossol para dentro da AEROCÂMERA, evitando, assim, que as partículas flutuantes de substância ativa se fixem na parede interna da AEROCÂMERA, sem exercer a sua ação.

Após o uso, lavar em água morna e deixar secar. Se usar sabão ou detergente para limpar o bocal, enxague completamente com água limpa. Deve-se obedecer cuidadosamente as instruções de uso e treinar inicialmente os diversos passos.

O frasco encontra-se sob pressão e não deve, de maneira alguma, ser forçado ou exposto a temperaturas acima de 50° C.

O recipiente não é transparente, por isso, não é possível ver quando o conteúdo está esgotado. Entretanto, ao agitar o frasco, pode-se observar se ainda resta algum líquido em seu interior.

Superdosagem

(a) Sintomas

Os eventuais sintomas de superdosagem relacionam-se basicamente com o salbutamol. As manifestações de superdosagem são aquelas decorrentes da excessiva estimulação beta-adrenérgica, tais como: taquicardia, palpitação, tremor, hipertensão, hipotensão, pressão do pulso ampliada, dor do tipo angina, arritmias e vermelhidão.

Os sintomas de superdosagem esperados com o brometo de ipratrópio, como secura da boca e distúrbios de acomodação visual, são leves e transitórios devido ao seu amplo intervalo terapêutico e à aplicação local.

(b) Tratamento

Recomenda-se a administração de sedativos, tranquilizantes e, em casos graves, terapia intensiva.

O principal antídoto para o tratamento da superdosagem com o salbutamol é um agente betabloqueador, preferencialmente beta1-seletivo. Contudo, deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e a dose deve ser ajustada cuidadosamente em pacientes que estejam sofrendo de broncoespasmo.

Pacientes idosos

Desconhecem-se restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Dizeres legais

MS - 1.0367.0103

Resp. Técn.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP nº 6870

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

(i) Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapecerica da Serra – SP

SAC ☎ 0800-7016633

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

(ii) Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CCDS 0178-02 20080930

C08-01