

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Combivent Unidose 0,52 mg/2,5 ml + 3 mg/2,5 ml solução para inalação por vaporização

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola-unidose de 2,5 ml contém 0,52 mg de brometo de ipratrópio e 3 mg de sulfato de salbutamol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por vaporização.

Líquido límpido, incolor ou quase incolor, livre de partículas em suspensão, acondicionado em ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade (LDPE).

Cada ampola-unidose contém 2,5 ml de solução para inalação por vaporização.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Combivent Unidose solução para inalação por vaporização está indicado no tratamento do broncospasmo reversível associado a doenças pulmonares obstrutivas em doentes que requerem mais do que um broncodilatador.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### População pediátrica

Não existe informação suficiente relativa ao uso de Combivent Unidose em crianças, pelo que este medicamento não está indicado para a população pediátrica.

Combivent Unidose não foi estudado em doentes com insuficiência hepática ou renal, pelo que deve ser utilizado com precaução nestas populações de doentes.

Em situações de dispneia (dificuldade em respirar) aguda ou rápido agravamento de dispneia, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo, caso inalações adicionais de Combivent Unidose não produzam uma melhoria adequada.

Na asma deve ser considerada terapêutica anti-inflamatória concomitante.

Combivent Unidose pode ser administrado através de um nebulizador ou de um ventilador de pressão positiva intermitente.

#### Posologia

As seguintes doses são recomendadas para adultos (incluindo doentes idosos):

##### Tratamento de ataques agudos:

Uma ampola-unidose é suficiente para causar alívio rápido dos sintomas na maioria dos casos.

Em situações graves, caso o ataque não seja aliviado por uma ampola-unidose, pode ser necessária a administração de uma segunda ampola-unidose. Nestes casos, o doente deve contactar o médico ou o hospital mais próximo imediatamente.

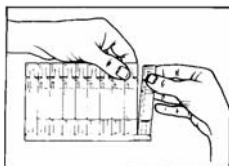
##### Tratamento de manutenção:

Uma ampola-unidose três a quatro vezes ao dia.

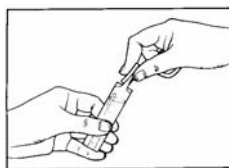
#### Modo de administração

As ampolas-unidose destinam-se somente para inalação com aparelhos de nebulização adequados e não devem ser administradas oralmente ou por via parentérica.

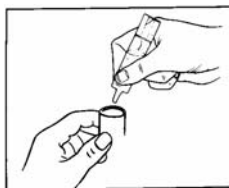
O conteúdo das ampolas-unidose não necessita ser diluído para nebulização.



1. Prepare o nebulizador para enchimento, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante ou pelo médico.



2. Abra a saqueta de alumínio e retire uma ampola-unidose da tira de 10 ampolas-unidose.



3. Abra a ampola-unidose torcendo firmemente o seu topo.

4. Esprema o conteúdo da ampola-unidose para dentro do reservatório do nebulizador.

5. Adapte o nebulizador e use como indicado.

6. Depois de utilizado, rejeite qualquer solução deixada no reservatório e limpe o nebulizador, seguindo as instruções do fabricante.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, à atropina ou aos seus derivados ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Combivent Unidose não deve ser tomado por doentes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou taquiarritmia.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de Combivent Unidose, como demonstrado por casos raros de urticária, angioedema, rash, broncospasmo e edema orofaríngeo.

Têm sido registados casos isolados de complicações oculares (p.ex.: midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo estreito, dor nos olhos) quando a aerossolização de brometo de ipratrópio isolado ou em combinação com agonistas beta-2 adrenérgicos atinge os olhos.

Podem ser sinais de glaucoma de ângulo estreito agudo a dor ou desconforto ocular, visão turva, halos visuais ou imagens coloridas em associação a “olho vermelho” resultante da congestão da conjuntiva e edema da córnea.

Se se desenvolver alguma combinação destes sintomas, deve ser iniciado o tratamento com gotas mióticas e procurado conselho de um especialista imediatamente.

Os doentes devem ser ensinados a administrar corretamente o Combivent Unidose. Devem-se tomar precauções para evitar que a solução ou aerossol entre em contacto com os olhos. Os doentes que possam estar predispostos a glaucoma devem ser alertados especificamente para proteger os seus olhos.

Recomenda-se que a solução de Combivent Unidose seja administrada através de uma peça bucal. Se isto não for possível e se utilizar uma máscara de nebulização esta deve adaptar-se adequadamente.

Nas seguintes condições, o Combivent Unidose só deve ser utilizado após uma análise cuidadosa do risco/benefício, principalmente quando são utilizadas doses mais elevadas do que as recomendadas: diabetes mellitus insuficientemente controlada, enfarte de miocárdio recente, perturbações orgânicas cardíacas ou vasculares graves, hipertireoidismo, feocromocitoma, risco de glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia da próstata ou obstrução do colo da bexiga.

Podem verificar-se efeitos cardiovasculares com fármacos simpaticomiméticos, incluindo o Combivent Unidose.

Existe alguma evidência, obtida a partir de dados de pós-comercialização e publicações na literatura, de raras ocorrências de isquémia do miocárdio associada a salbutamol. Doentes com patologia cardíaca grave subjacente (ex. doença cardíaca isquémica, taquiarritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estejam a receber salbutamol para doença respiratória, devem ser avisados para procurar aconselhamento médico caso venham a manifestar dor no peito ou outros sintomas de agravamento da doença cardíaca. Deve ser dada atenção à avaliação de sintomas como dispneia e dor no peito, uma vez que estes podem ser quer de origem respiratória quer cardíaca.

Pode ocorrer uma hipocaliémia potencialmente grave resultante do tratamento com agonistas beta 2. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipocaliémia sobre o ritmo cardíaco.

Os doentes com fibrose cística podem estar mais sujeitos a perturbações da motilidade gastrointestinal.

No caso de dispneia aguda que piore rapidamente (dificuldade em respirar) deve consultar o seu médico imediatamente.

Foi notificada acidose láctica associada à terapêutica com doses elevadas de agonista beta de curta duração intravenoso e nebulizado, principalmente em doentes tratados para exacerbação aguda de broncospasmo na asma grave ou doença pulmonar obstrutiva crónica (ver secção 4.8 e 4.9). O aumento dos níveis de lactato pode levar a dispneia e hiperventilação compensatória, o que pode ser interpretado erradamente como um sinal de falha no tratamento da asma e levar à intensificação inadequada do tratamento com agonista beta de curta duração. Recomenda-se, portanto, que os doentes sejam monitorizados para o desenvolvimento de um aumento dos níveis de lactato sérico e consequente acidose metabólica neste cenário.

Se forem necessárias doses mais elevadas de Combivent Unidose do que as recomendadas para controlar os sintomas, o plano terapêutico do doente deve ser revisto por um médico.

A utilização do Combivent Unidose pode acusar resultados positivos para o salbutamol em testes de abuso de substâncias não clínicas, como por exemplo, nos testes antidoping em atletas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de derivados das xantinas e de outros beta-adrenérgicos e anticolinérgicos pode aumentar os efeitos secundários.

A hipocaliémia induzida por beta-agonistas pode aumentar devido a tratamento concomitante com derivados xantínicos, glucocorticosteróides e diuréticos. Isto deve ser tido em conta particularmente em doentes com obstrução grave das vias respiratórias.

Da hipocaliémia pode resultar um aumento da suscetibilidade para arritmias em doentes que estão a tomar digoxina.

Nestas situações, recomenda-se que os níveis séricos de potássio sejam monitorizados.

Pode ocorrer uma redução potencialmente grave do efeito broncodilatador durante a administração concomitante de bloqueadores beta.

Os agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com precaução a doentes sob tratamento com inibidores da monoamino oxidase ou antidepressivos tricíclicos, uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser aumentada.

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Ainda não foi estabelecida a segurança do Combivent Unidose durante a gravidez. O efeito inibitório de Combivent Unidose sobre a contração uterina deve ser tido em consideração. Os benefícios da utilização de Combivent Unidose durante uma gravidez confirmada ou suspeita devem ser ponderados tendo em conta os possíveis danos para o feto. Devem-se tomar as precauções habituais no que diz respeito ao uso de medicamentos na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre.

Para o brometo de ipratrópio, os estudos pré-clínicos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos após inalação ou aplicação intranasal com doses consideravelmente superiores às recomendadas no homem. Para o sulfato de salbutamol, estudos pré-clínicos não inalatórios não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos, a não ser que a dose inalatória máxima recomendada para adultos tenha sido excedida (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Não se sabe se o brometo de ipratrópio e o sulfato de salbutamol são excretados no leite materno. Apesar dos catiões quaternários insolúveis nos lípidos passarem para o leite materno, considera-se improvável que o brometo de ipratrópio atinja a criança numa extensão importante, quando administrado por inalação. No entanto, dado que muitos fármacos são eliminados no leite materno, devem ser tomados precauções quando o Combivent Unidose é administrado a mães a amamentar.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do Combivent Unidose na fertilidade humana. Os estudos pré-clínicos realizados com o brometo de ipratrópio e o salbutamol não mostraram qualquer efeito adverso na fertilidade (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, os doentes devem ser alertados para a possibilidade de sentirem efeitos indesejáveis como tonturas, perturbação da acomodação ocular, midríase e visão turva durante o tratamento com o Combivent Unidose. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou manuseamento de máquinas. Caso os doentes

sintam qualquer dos efeitos mencionados devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução de veículos ou utilização de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Muitos dos efeitos indesejáveis descritos podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas e beta-2 simpaticomiméticas do Combivent Unidose. Tal como com todas as terapêuticas inalatórias, o Combivent Unidose pode causar sintomas de irritação local. As reações adversas foram identificadas a partir dos dados obtidos através dos ensaios clínicos e das atividades de farmacovigilância da fase pós-aprovação do medicamento.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados nos ensaios clínicos foram dor de cabeça, irritação na garganta, tosse, boca seca, distúrbios da motilidade gastrointestinal (incluindo obstipação, diarreia e vômito), náuseas e tonturas.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de acordo com a relevância clínica e a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Termo preferido MedDRA	Frequência
Doenças do sistema imunitário:	
Reação anafilática	Raro*
Hipersensibilidade	Raro*
Doenças do metabolismo e da nutrição:	
Hipocaliemia	Raro*
Acidose láctica (ver secção 4.4)	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico:	
Nervosismo	Pouco frequente
Perturbação mental	Raro*
Doenças do sistema nervoso:	
Dor de cabeça	Pouco frequente
Tremor	Pouco frequente
Tonturas	Pouco frequente
Afeções oculares:	
Perturbação da acomodação ocular	Raro
Edema da córnea	Raro
Glaucoma	Raro*
Pressão intraocular aumentada	Raro*

Midríase	Raro*
Visão turva	Raro*
Dor ocular	Raro*
Hiperémia conjuntival	Raro*
Halos visuais	Raro*

Cardiopatias:

Palpitações	Pouco frequente
Taquicardia	Pouco frequente
Arritmia	Raro
Fibrilhação auricular	Raro
Taquicardia supraventricular	Raro*
Isquemia do miocárdio	Raro*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Tosse	Pouco frequente
Disfonia	Pouco frequente
Garganta seca	Raro
Broncospasmo	Raro*
Broncospasmo paradoxal	Raro*
Laringospasmo	Raro*
Edema faríngeo	Raro*

Doenças gastrointestinais:

Boca seca	Pouco frequente
Náusea	Pouco frequente
Irritação na garganta	Pouco frequente
Diarreia	Raro
Vômito	Raro
Obstipação	Raro
Perturbação da motilidade gastrointestinal	Raro
Edema da boca	Raro*
Estomatite	Raro*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Reações cutâneas como:

- Eritema cutâneo	Raro
- Prurido	Raro
- Urticária	Raro*
Angioedema	Raro*
Hiperhidrose	Raro*

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Espasmos musculares	Raro
Fraqueza muscular	Raro*
Mialgia	Raro*

Doenças renais e urinárias:

Retenção urinária	Raro
-------------------	------

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Astenia	Raro
---------	------

Exames complementares de diagnóstico:

Pressão sanguínea sistólica aumentada	Pouco frequente
---------------------------------------	-----------------

Pressão sanguínea diastólica diminuída	Raro*
--	-------

\* Efeitos adversos não observados em nenhum dos ensaios clínicos com Combivent selecionados. A frequência substituta foi estimada de acordo com a EU SmPC Guideline ( $3/3488 = 0.00086$  relaciona-se com “raro”).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

É de esperar que os efeitos de uma sobredosagem estejam principalmente relacionados com o salbutamol.

Os sintomas esperados de uma sobredosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, sendo os mais importantes taquicardia, palpitações, tremores, hipertensão, hipotensão, alargamento das pressões do pulso, dor anginosa, arritmias e rubor. Tem sido igualmente observada a ocorrência de acidose metabólica com a sobredosagem com salbutamol, incluindo acidose láctica que tem sido notificada associada a terapêuticas com doses elevadas e sobredosagem com agonista beta de curta duração. Neste sentido, a monitorização do aumento do lactato sérico e consequente acidose metabólica (especialmente se houver persistência ou agravamento de taquipneia,



apesar da resolução de outros sinais de broncospasmo, como sibilos/pieira) pode ser indicada em caso de sobredosagem.

Os efeitos esperados de uma sobredosagem com brometo de ipratrópio (tais como boca seca, perturbações da acomodação visual) são ligeiros e de natureza transitória, tendo em conta o largo intervalo terapêutico e a administração tópica.

#### Tratamento

Administração de sedativos, tranquilizantes, em casos graves tratamento intensivo.

Os bloqueadores dos recetores beta, preferencialmente seletivos para beta 1, são adequados como antídotos específicos; contudo, deve ser tido em consideração um possível aumento da obstrução brônquica e a dose deve ser ajustada cuidadosamente em doentes que sofrem de asma brônquica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

5.1.1 - Aparelho Respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta.

5.1.2 - Aparelho Respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Antagonistas colinérgicos, código ATC: R03AK04

#### Mecanismo de ação

O brometo de ipratrópio é um composto de amónio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo vago ao antagonizar a ação da acetilcolina, o agente transmissor libertado pelo nervo vago. Os anticolinérgicos evitam o aumento da concentração intracelular do ião cálcio a qual é causada pela interação da acetilcolina com o recetor muscarínico do músculo liso dos brônquios. A libertação do ião cálcio é mediada pelo sistema do segundo mensageiro consistindo de inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG).

A broncodilatação que ocorre após inalação do brometo de ipratrópio é principalmente de natureza local e específica no pulmão e não sistémica.

O sulfato de salbutamol é um agente beta 2-adrenérgico que atua no músculo liso das vias respiratórias, provocando um relaxamento. O salbutamol relaxa todos os músculos lisos desde a traqueia até aos bronquíolos terminais e protege contra todas as situações de broncoconstrição.

O Combivent promove a libertação simultânea de brometo de ipratrópio e de sulfato de salbutamol, permitindo o efeito aditivo em ambos os recetores muscarínicos e beta 2-adrenérgicos no pulmão, resultando numa broncodilatação que é superior àquela conseguida por cada um dos agentes isoladamente.

Estudos controlados realizados em doentes com broncospasmo reversível, demonstraram que o Combivent possui um efeito broncodilatador superior ao efeito dos seus componentes, sem que haja potenciação dos efeitos indesejáveis.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Numa perspetiva farmacocinética, a eficácia observada nos ensaios clínicos realizados com Combivent resulta de um efeito local nos pulmões após inalação. Após inalação 10 a 39% da dose é geralmente depositada nos pulmões, dependendo da formulação, técnica de inalação e dispositivo, enquanto a restante dose é depositada no bucal do dispositivo de administração, boca e parte superior do trato respiratório (orofaringe). A porção da dose depositada nos pulmões atinge a circulação rapidamente (em minutos). A quantidade de substância ativa depositada na orofaringe é lentamente deglutida e passa o trato gastrointestinal. Consequentemente, a exposição sistémica é função da biodisponibilidade oral e pulmonar.

### Ipratrópio

A excreção renal cumulativa (0-24 h) do ipratrópio (composto relacionado) é aproximadamente até 46% de uma dose administrada intravenosamente, menos de 1% de uma dose oral e aproximadamente 3-4% de uma dose inalada. Com base nestes dados, a biodisponibilidade sistémica total de doses orais e inaladas de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e 7 a 9%, respetivamente. Tendo isto em consideração, porções de dose de brometo de ipratrópio engolidas não contribuem de forma relevante para a exposição sistémica.

Os parâmetros cinéticos que descrevem a disposição do ipratrópio foram calculados a partir de concentrações plasmáticas após administração intravenosa. É observado um rápido declínio bifásico nas concentrações plasmáticas. O volume de distribuição aparente no estado estacionário ( $V_{dss}$ ) é aproximadamente 176 L ( $\approx 2,4$  L/Kg). O fármaco liga-se minimamente (menos de 20%) às proteínas plasmáticas. Estudos pré-clínicos com ratos e cães revelaram que a amina quaternário do ipratrópio não atravessa a barreira hematoencefálica.

A semivida da fase terminal de eliminação é aproximadamente 1,6 horas. O ipratrópio tem uma depuração total de 2,3 L/min e uma depuração renal de 0,9 L/min. Após administração intravenosa aproximadamente 60% da dose é metabolizada, maioritariamente no fígado por oxidação.

Num estudo de variação da excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) de radioatividade relacionada com o fármaco (incluindo o composto relacionado e todos os metabolitos) correspondeu a 72,1% da dose após administração intravenosa, 9,3% após administração oral e 3,2% após inalação. A radioatividade total excretada nas fezes foi 6,3% após administração intravenosa, 88,5% após administração oral e 69,4% após inalação. Relativamente à excreção de radioatividade relacionada com o fármaco após administração intravenosa, a principal excreção ocorre através dos rins. A semivida de eliminação da radioatividade relacionada com o fármaco (composto relacionado e metabolitos) é 3,6 horas. Os principais metabolitos urinários ligam-se fracamente ao recetor muscarínico sendo considerados inefectivos.

### Salbutamol

O salbutamol é rápida e completamente absorvido após administração oral, tanto por via inalatória como por via gástrica, e tem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 50%. A concentração plasmática de pico média para o salbutamol, de 492 pg/ml, ocorre em três horas após a inalação de Combivent. Após esta única administração por inalação, aproximadamente 27% da dose estimada para o bucal do dispositivo é excretada inalterada na urina de 24 horas. Os parâmetros cinéticos foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração intravenosa. O volume de distribuição aparente ( $V_z$ ) é aproximadamente 156 L ( $\approx 2,5$  L/kg). Apenas 8% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas. O salbutamol atravessa a barreira hematoencefálica atingindo concentrações que correspondem a cerca de 5% das concentrações plasmáticas. A semivida terminal média é aproximadamente 4 horas com uma depuração total média de 480 mL/min e uma depuração renal média de 291 mL/min.

O salbutamol é metabolizado por conjugação a 4'-O-sulfato de salbutamol. O enantiômero R(-) do salbutamol (levosalbutamol) é preferencialmente metabolizado, e consequentemente eliminado do organismo, mais rapidamente que o enantiômero S(+). Após administração intravenosa, a excreção urinária foi completa ao fim de aproximadamente 24 horas. A maior parte da dose foi excretada como composto relacionado (64,2%) e 12,0% foi excretada como conjugado sulfatado. Após administração oral a excreção urinária de fármaco inalterado e conjugado sulfatado foi 31,8% e 48,2% da dose, respectivamente.

A coadministração de brometo de ipratrópio e sulfato de salbutamol não potencia a absorção sistêmica de qualquer um dos componentes, pelo que o efeito aditivo do Combivent se deve ao efeito local combinado no pulmão após inalação.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda do Combivent após a administração de uma inalação isolada foi testada em ratos e cães. Até à dose mais elevada tecnicamente adequada (rato: 887/5397 microgramas/Kg brometo de ipratrópio/salbutamol, cão: 164/861 microgramas/Kg brometo de ipratrópio/salbutamol), não se verificaram efeitos tóxicos sistêmicos e a combinação foi bem tolerada localmente. A LD50 aproximada, após administração intravenosa, foi calculada para as substâncias individualmente, estando compreendida entre 12 e 20 mg/Kg para o brometo de ipratrópio e entre 60 e 73 mg/Kg para o sulfato de salbutamol, dependendo das espécies testadas (ratinho, rato, cão).

Foram realizados dois estudos de 13 semanas de toxicidade inalatória em ratos e cães, com a combinação de brometo de ipratrópio e sulfato de salbutamol. Nestes estudos, o coração demonstrou ser o órgão alvo. No rato, com dosagens de 34/197 a 354,5/2604 microgramas/Kg/dia de brometo de ipratrópio/ sulfato de salbutamol, houve um aumento do peso do coração não dependente da dose, sem contudo quaisquer alterações histopatológicas correlacionadas. No cão, com doses de 32/198 a 129/790 microgramas/Kg/dia de brometo de ipratrópio/ sulfato de salbutamol, foram observados ligeiros aumentos dos ritmos cardíacos e, para as doses mais elevadas, cicatrizes

histopatologicamente detetáveis e/ou fibrose no músculo papilar do ventrículo esquerdo, por vezes acompanhadas de mineralização.

Os resultados cardiovasculares obtidos nos estudos acima mencionados são bem conhecidos nos beta-adrenérgicos, tais como o salbutamol. O perfil toxicológico do brometo de ipratrópio é também bem conhecido já há muitos anos e caracteriza-se pelos efeitos anticolinérgicos típicos, tais como secura das membranas mucosas da cabeça, midríase, querato-conjuntivite seca (olho seco) só em cães, redução do tônus e inibição da motilidade do trato gastrointestinal (rato).

Existem estudos toxicológicos de reprodução para os dois componentes individuais do Combivent. O sulfato de salbutamol originou fenda palatina no ratinho, com doses subcutâneas elevadas, começando com doses dentro do intervalo de dose inalatória máxima recomendada para adultos (baseada em mg/m<sup>2</sup>). Contudo, este fenómeno é bem conhecido e também ocorre após a administração de outros compostos beta-adrenérgicos. Hoje em dia é assumido que este efeito é causado por um aumento do nível da corticosterona materna e deve ser interpretado como resultado do stress, não relevante para outras espécies. À parte destes resultados, os estudos realizados com o sulfato de salbutamol e com brometo de ipratrópio revelaram apenas efeitos marginais, se existentes, sobre os embriões, fetos e cachorros, e estes efeitos ocorreram com doses materno-tóxicas.

Ambas as substâncias foram testadas individualmente em numerosos testes de genotoxicidade in vivo e in vitro. Nem o sulfato de salbutamol nem o brometo de ipratrópio demonstraram quaisquer evidências de propriedades mutagénicas. Adicionalmente, o Combivent não demonstrou atividade genotóxica em ensaios in vitro.

O sulfato de salbutamol e o brometo de ipratrópio foram testados individualmente quanto a propriedades neoplásicas em vários estudos de carcinogénese. Após administração oral de sulfato de salbutamol a ratos, mas não a ratinhos, hamsters e cães, foi observado um aumento da incidência de leiomiomas do mesovário com dosagens cerca de  $\geq 20$  vezes superiores à dose inalatória máxima recomendada para adultos. O desenvolvimento de leiomiomas podia ser prevenido pela administração simultânea de beta-bloqueantes. Estes resultados foram considerados como sendo específicos da espécie e portanto sem relevância clínica, consequentemente não conduzindo a qualquer restrição da utilização clínica do sulfato de salbutamol.

O brometo de ipratrópio não revelou possuir potencial carcinogénico quando testado oralmente em ratinhos e em ratos. Não foi encontrada qualquer evidência de efeitos imuno-toxicológicos provocados pelo Combivent ou pelos seus princípios ativos individualmente.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,  
Ácido clorídrico e  
Água purificada.

## 6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas

## 6.3 Prazo de validade

2 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalado em ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade (LDPE) com tiras de 10 ampolas-unidose. Cada tira de 10 ampolas-unidose é acondicionada numa saqueta de Alu-LDPE. Embalagens de 20, 60 e 120 ampolas-unidose.

Cada ampola-unidose contém 2,5 ml de solução para inalação por vaporização.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não usar a solução se esta se apresentar descorada.

As ampolas-unidose destinam-se somente para inalação com aparelhos de nebulização adequados e não devem ser administradas oralmente ou por via parentérica.

Dado que as ampolas-unidose não contêm qualquer conservante, é importante que o conteúdo seja utilizado logo após a abertura e que seja utilizada uma nova ampola em cada administração, de modo a evitar contaminação microbiana. As ampolas-unidose parcialmente utilizadas, abertas ou danificadas devem ser rejeitadas.

É altamente recomendado não misturar soluções de Combivent Unidose com outros fármacos no mesmo nebulizador.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Av. Pádua, n.º 11º  
1800-294 Lisboa  
Portugal

#### 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3218682 – 20 ampolas de 2,5 ml de solução para inalação por vaporização, 0,52 mg/2,5 ml + 3 mg/2,5 ml, ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade (LDPE)

N.º de registo: 3218781 – 60 ampolas de 2,5 ml de solução para inalação por vaporização, 0,52 mg/2,5 ml + 3 mg/2,5 ml, ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade (LDPE).

N.º de registo: 3218880 – 120 ampolas de 2,5 ml de solução para inalação por vaporização, 0,52 mg/2,5 ml + 3 mg/2,5 ml, ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade (LDPE).

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2000

Data da última renovação: 20 de outubro de 2005

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO