

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Combivent®
Forma farmacéutica:	Solución para nebulización
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 10 ampolletas de PEBD con 2,5 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A DE C.V., DF, MEXICO.
Fabricante, país:	LABORATOIRE UNITHER, AMIENS, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	M-08-126-R01
Fecha de Inscripción:	17 de octubre de 2008
Composición:	
Cada mL contiene:	
Bromuro de ipratropio anhidro (eq. a 0,2088 mg de bromuro de ipratropio monohidratado)	0,20 mg
Salbutamol (eq. a 1,2052 mg de sulfato de salbutamol)	1,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

COMBIVENT® Solución para nebulizar está indicado para el tratamiento del broncoespasmo reversible, que acompaña a las enfermedades obstructivas de vías aéreas, en pacientes que requieran de la administración de más de un broncodilatador.

Contraindicaciones:

COMBIVENT® está contraindicado en:

Pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o sus derivados o algún otro componente del producto.

Precauciones:

Hipersensibilidad

Podrían ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de COMBIVENT®, como se demostró en casos raros de urticaria, angioedema, eritema, 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.

Complicaciones oculares

Hay reportes de casos aislados de complicaciones oculares (por ejemplo, midriasis, incremento en la presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio en aerosol solo o combinado con un beta2-agonista entra en contacto accidentalmente con los ojos

El dolor ocular o incomodidad, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal pueden ser signos de glaucoma de ángulo cerrado. Ante el desarrollo de cualquier combinación de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y debe buscarse atención médica especializada inmediatamente.

Los pacientes deben ser instruidos respecto a la correcta administración de COMBIVENT®. Se debe tener cuidado para evitar que la solución o el aerosol entre a los ojos. Los pacientes con predisposición al glaucoma deben de ser advertidos de manera específica de que protejan sus ojos. Se recomienda administrar COMBIVENT® solución para nebulización en viales monodosis a través de una boquilla. Si está no estuviera disponible y se usa una máscara nebulizadora, ésta deberá ajustarse debidamente.

Efectos sistémicos

En las siguientes situaciones, COMBIVENT® sólo puede ser utilizado después de una cuidadosa valoración de la relación riesgo/beneficio, especialmente cuando se utilicen dosis más altas de las recomendadas: diabetes insuficientemente controlada, infarto al miocardio reciente, trastornos cardiovasculares funcionales graves, hipertiroidismo, feocromocitoma, riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical.

Efectos cardiovasculares

Se han observado efectos cardiovasculares con medicamentos simpaticomiméticos, incluyendo COMBIVENT®.

Existe cierta evidencia de datos post-comercialización y literatura publicada de ocurrencias raras de isquemia miocárdica asociada con salbutamol. Los pacientes con enfermedad cardíaca grave subyacente (por ejemplo, cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo salbutamol para alguna enfermedad respiratoria, deben de ser advertidos para que busquen apoyo médico en caso de que experimenten dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de enfermedad cardíaca. Deberá ponerse especial atención a la evaluación de los síntomas como dolor torácico y disnea, ya que pueden ser de origen cardíaco o respiratorio.

Hipocalemia

El tratamiento con beta2-agonistas puede tener como consecuencia una hipocalemia potencialmente grave. Además, la hipoxia, puede agravar los efectos de la hipocalemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística podrían ser más propensos a alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Disnea

En caso de que se presente disnea aguda o que esta empeore indicar a los pacientes que consulten inmediatamente al médico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

La toxicidad aguda de COMBIVENT® después de una sola inhalación fue probada en ratas y perros. Hasta la dosis más alta técnicamente posible (ratas: 887/5397 mcg/kg bromuro de ipratropio/salbutamol, perro: 164/861 mcg/kg bromuro de ipratropio/salbutamol no encontrándose indicios de efectos tóxicos sistémicos, la combinación fue localmente bien tolerada.

La DL50 aproximada después de la administración intravenosa se ha calculado para cada sustancia en particular entre 12 y 20 mg/kg para el bromuro de ipratropio y entre 60 y 73 para el sulfato de salbutamol en función de la especie (ratón, rata, perro).

Se han realizado dos estudios de 13 semanas con la combinación de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol para evaluar la toxicidad por inhalación en ratas y perros. En estos estudios, el corazón resultó ser el órgano blanco. En la rata en dosis de 34/197 a 354.5/2604 mcg/kg/día de bromuro de ipratropio/ sulfato de salbutamol, no se presentó incremento en el peso del corazón dependiente de la dosis, sin embargo sin ningún tipo de correlación histopatológica. En el perro a dosis de 32 /198 a 129/790 mcg /kg/día bromuro de ipratropio/sulfato de salbutamol, aumentó ligeramente el ritmo cardíaco y, con dosis más altas, se observaron cicatrices detectables histopatológicamente y/o fibrosis en el músculo papilar del ventrículo izquierdo, en ocasiones acompañadas de mineralización.

Los hallazgos cardiovasculares obtenidos en los estudios antes mencionados deben ser considerados como los efectos conocidos de los beta-adrenérgicos, como el salbutamol. El perfil toxicológico de (bromuro de ipratropio) también es conocido desde hace muchos años y se caracteriza por los típicos efectos anticolinérgicos como son la sequedad de las membranas mucosas de la cabeza, midriasis, queratoconjuntivitis seca (ojo seco) que se presentan solamente en los perros, reducción de tono e inhibición de la motilidad del tracto gastrointestinal (ratas).

Estudios de la toxicidad reproductiva están disponibles para los dos componentes individuales de COMBIVENT®. En los ratones, el sulfato de salbutamol en altas dosis subcutáneas causa paladar hendido. Empezando en dosis dentro del rango de inhalación MRHDD (basado en mg/m²). Sin embargo, este fenómeno es bien conocido y ocurre también después de la administración de otros compuestos beta-adrenérgicos. Actualmente se asume que este efecto es provocado por un incremento en el nivel de corticoesterona materna y puede considerarse como un resultado del estrés general no relevante para otras especies. Aparte de estos hallazgos, los estudios realizados con sulfato de salbutamol y con bromuro de ipratropio revelaron sólo efectos marginales, si acaso, en el embrión, feto y cachorros y estos sólo en el rango de toxicidad materna.

Ambas sustancias individuales se probaron en numerosos estudios para evaluar la genotoxicidad in-vivo e in-vitro. Ni el sulfato de salbutamol ni el bromuro de ipratropio probaron evidencia de propiedades mutagénicas. Además COMBIVENT® no demostró actividad genotóxica en estudios in- vitro.

El sulfato de salbutamol y el bromuro de ipratropio se probaron en varios estudios individualmente para evaluar sus propiedades neoplásicas en varios estudios de carcinogenicidad. Después de la administración oral del sulfato de salbutamol en ratas, pero no en ratones, hámsters y perros, se observó un incremento en la incidencia de leiomiomas del meso-ovario a dosis inhaladas alrededor de 20 veces mayores a la MRHDD. El desarrollo de los leiomiomas se encontró que era prevenible con la administración simultánea de beta-bloqueadores. Estos hallazgos se evaluaron como especie-específicos y, por lo tanto, sin relevancia clínica, consecuentemente no llevaron a alguna restricción en el uso clínico del sulfato de salbutamol.

El bromuro de ipratropio no reveló potencial carcinógeno cuando se probó oralmente en ratones y ratas.

No se encontró evidencia de algún efecto inmunotoxicológico causado por COMBIVENT® o alguno de sus componentes activos individuales.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad de COMBIVENT®. No se dispone de datos clínicos sobre la fertilidad para la combinación de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol ni para ninguno de los componentes individuales de la combinación. Los estudios preclínicos realizados con bromuro de ipratropio y salbutamol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

El bromuro de ipratropio no afectó la fertilidad de las ratas macho ni hembra en dosis orales de hasta 50 mg/kg (aproximadamente 3400 veces la DMDRH sobre la base de la relación mg/m²). Los estudios de reproducción en ratas con salbutamol no revelaron indicios de deterioro de la fertilidad.

Efectos indeseables:

Muchos de los efectos no deseados que aparecen en la lista pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas y beta 2-simpaticomiméticas de COMBIVENT®. Al igual que todas las terapias de inhalación COMBIVENT® puede mostrar síntomas de irritación local. Se identificaron reacciones adversas al fármaco de los datos obtenidos en estudios clínicos en la farmacovigilancia durante el uso post aprobación del fármaco.

Los efectos secundarios más frecuentes reportados en estudios clínicos fueron cefalea, irritación de garganta, tos, boca seca, trastornos de la motilidad gastrointestinal (incluyendo constipación diarrea y vómito), náusea, y mareo.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica

Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipocalcemia

Trastornos psiquiátricos:

Nerviosismo

Trastorno mental

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Temblores

Vértigo

Trastornos oculares:

Trastorno de acomodación

Edema corneal

Glaucoma

Incremento de la presión intraocular

Midriasis

Visión borrosa

Dolor ocular

Hiperemia conjuntival

Visión con halo

Trastornos cardíacos:

Palpitaciones

Taquicardia

Arritmia

Fibrilación auricular

Taquicardia supraventricular

Isquemia del miocardio

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Tos

Disfonía
Garganta seca
Broncoespasmo
Broncoespasmo paradójico
Laringoespasmo
Edema faríngeo
Trastornos gastrointestinales:
Boca seca
Nausea
Garganta irritada
Diarrea
Vomito
Constipación
Trastorno de motilidad gastrointestinal
Edema de la boca
Estomatitis
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:
Reacciones en la piel tales como
Rash
Prurito
Urticaria
Angioedema
Hiperhidrosis
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:
Espasmos musculares
Debilidad muscular
Mialgia
Trastornos renales y urinarios:
Retención urinaria.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:
Astenia.
Investigaciones
Disminución de la presión arterial diastólica
Incremento de la presión arterial sistólica

Posología y método de administración:

Debido a la falta de información en los niños COMBIVENT® no está indicado para pacientes pediátricos.

COMBIVENT® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se debe utilizar con precaución en dichas poblaciones de pacientes.

Se les debe aconsejar a los pacientes que consulten de inmediato a un médico o que acudan al hospital más cercano en caso de rápido deterioro o incremento de la disnea si las inhalaciones adicionales de COMBIVENT® no producen la mejoría adecuada.

Si se requieren dosis mayores a las recomendadas de COMBIVENT® para controlar los síntomas, el plan de tratamiento del paciente deberá ser revisado.

En asma se debe considerar la terapia anti-inflamatoria concomitante.

Se recomienda la siguiente dosis para adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada).

COMBIVENT® solución para nebulización en viales monodosis

COMBIVENT® solución para nebulización en viales monodosis se puede administrar con un nebulizador adecuado o mediante ventilación positiva intermitente.

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, por ejemplo, en el ámbito hospitalario. Puede recomendarse el 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 nebulización 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.

Tratamiento de ataque agudos:

Generalmente 1 vial monodosis es suficiente para el pronto alivio de los síntomas.

En casos graves, cuando no se puede aliviar el ataque con un solo vial monodosis, se pueden necesitar un segundo vial monodosis. En estos casos, se recomienda a los pacientes deberán consultar de inmediato al médico o el hospital más cercano.

Tratamiento de mantenimiento:

1 vial monodosis tres o cuatro veces al día.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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.

La administración concurrente de derivados de xantina así como de otros α -adrenérgicos y anticolinérgicos puede aumentar los efectos adversos.

Los beta2-adrenérgicos inducen hipocalcemia que puede incrementarse con el uso concomitante de derivados de la xantina, glucocorticoides y diuréticos. Debe tenerse esto presente especialmente en los pacientes con grave obstrucción de las vías respiratorias.

La hipocalcemia puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias en los pacientes tratados con digoxina.

Se recomienda en tales situaciones una vigilancia de los niveles séricos de potasio.

Puede ocurrir una importante reducción del efecto broncodilatador durante la administración concomitante con β -bloqueadores.

Se deben administrar con precaución los medicamentos que contengan beta adrenérgicos en los pacientes que se encuentren sometidos a un tratamiento con inhibidores de la MAO o con antidepresivos tricíclicos, ya que éstos pueden potenciar los efectos de los fármacos primeramente citados.

La administración simultánea de anestésicos halogenados como el halotano, tricloroetileno o el enflurano, puede aumentar el potencial de efectos cardiovasculares de los beta-agonistas.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

El uso de COMBIVENT® puede conducir a resultados positivos con respecto a salbutamol en pruebas para el abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el desempeño atlético (dopaje)

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

La seguridad de COMBIVENT® durante el embarazo humano no se ha establecido. Debe de tomarse en consideración el efecto inhibitorio de COMBIVENT® sobre las contracciones uterinas. Los beneficios de utilizar COMBIVENT® durante un embarazo confirmado o del cual se sospecha deberán ponderarse en relación con los posibles riesgos al producto aún no nacido. Deben tenerse presentes las precauciones habituales en relación al uso de fármacos en el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Para el bromuro de ipratropio los estudios preclínicos han demostrado que no hay efectos embriotóxicos o teratogénicos posteriores a la inhalación o la aplicación intranasal a dosis considerablemente mayores que las recomendadas en el hombre. Para el sulfato de salbutamol los estudios preclínicos de no inhalación no indican efectos dañinos directos o indirectos a menos de que se excediera la Dosis Máxima Diaria Recomendada para Humanos (MRHDD) por sus siglas en inglés) (véase sección de precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad)

Lactancia

No se sabe si el bromuro de ipratropio y el sulfato de salbutamol son excretados en la leche materna. Se considera improbable que el bromuro de ipratropio alcance al infante en un grado importante, especialmente cuando se administra mediante inhalación. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando COMBIVENT® se administre a una mujer en periodo lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria.

Sin embargo, deberá advertírseles a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseables tales como mareo, trastornos acomodativos, midriasis y vision nublada durante el tratamiento con COMBIVENT®. Por lo tanto, deberá recomendarse precaución cuando manejen un auto u operen maquinaria. Si los pacientes experimentan los efectos secundarios anteriormente mencionados deberán evitar tareas potencialmente riesgosas tales como manejar u operar maquinaria.

Sobredosis:

Los efectos por sobredosificación deben atribuirse principalmente al Salbutamol. Los síntomas esperados debidos a una sobredosis son los previstos para una excesiva estimulación con beta-adrenérgicos, siendo los más importantes: taquicardia, palpitación, temblor, hipertensión, hipotensión, hipocalcemia, incremento de la presión del pulso, dolor anginoso, arritmias y rubor. Se ha observado también acidosis metabólica con sobredosis de salbutamol

Los síntomas esperados relacionados con una sobredosificación con bromuro de Ipratropio (tales como xerostomía y disturbios en la acomodación ocular) son leves y transitorios, en vista de su amplio margen terapéutico y su administración tópica.

Tratamiento

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

La administración de sedantes y tranquilizantes puede ser de utilidad, y en casos severos se puede recurrir a terapia intensiva.

Los beta-bloqueadores, preferentemente los beta 1 (β_1), selectivos son adecuados como antídotos específicos. Sin embargo, se debe de tomar en consideración un incremento posible en la obstrucción bronquial y la dosis debe de ajustarse cuidadosamente en pacientes que sufren de asma bronquial.

Propiedades farmacodinámicas:

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos para las enfermedades de las vías aéreas obstructivas.

Código ATC: R03AL02

Mecanismo de acción y farmacodinamia

El bromuro de ipratropio es un compuesto de amonio cuaternario con propiedades anticolinérgicas (parasimpatoríticas). En estudios preclínicos, parece inhibir los reflejos vagales antagonizando la acción de su agente transmisor, la acetilcolina el agente transmisor liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos previenen el incremento en la concentración intracelular de Ca^{++} que es causado por la interacción de acetilcolina con el receptor muscarínico del músculo liso bronquial. La liberación de Ca^{++} está mediada por el sistema de segundo mensajero, que consiste de IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol).

La broncodilatación después de la inhalación del bromuro de ipratropio es principalmente local y específica del sitio en relación a los pulmones y no es de naturaleza sistémica.

El sulfato de salbutamol es un agente β_2 -adrenérgico que actúa sobre el músculo liso de las vías respiratorias produciendo relajación. El salbutamol relaja el músculo liso desde la

tráquea hasta los bronquiolos terminales y protege en contra de todos los retos broncoconstrictores.

COMBIVENT® proporciona la liberación simultánea del bromuro de ipratropio y del sulfato de salbutamol permitiendo el efecto aditivo sobre los receptores muscarínicos y beta2-adrenérgicos pulmonares produciendo una broncodilatación superior a la ocasionada por cada agente por separado.

Estudios Clínicos

Los estudios controlados en pacientes con broncoespasmo reversible han demostrado que COMBIVENT® tiene un mayor efecto broncodilatador que cualquiera de sus componentes y no hubo ninguna potenciación de los eventos adversos.

Población pediátrica

COMBIVENT® no ha sido estudiado en la población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

Ipratropio

Absorción

La excreción renal acumulada (0-24 hrs), del ipratropio (compuesto base) es aproximadamente un 46% de una dosis administrada por vía intravenosa, por debajo del 1% de una dosis oral y aproximadamente entre 3-4% de una dosis inhalada. Con base en estos datos, la biodisponibilidad total sistémica de dosis orales e inhaladas del bromuro de ipratropio se estima en un 2% y 7 a 9% respectivamente. Tomando esto en cuenta, las porciones de dosis tragadas del bromuro de ipratropio no contribuyen de una forma relevante a la exposición sistémica.

Distribución

Los parámetros cinéticos que describen la disposición del ipratropio se calcularon a partir de concentraciones en plasma después de la administración i.v. Se observa un rápido descenso bifásico en las concentraciones en plasma. El volumen aparente de distribución en estado estable (Vdss) es de aproximadamente 176 L (≈ 2.4 L/kg). El fármaco se une mínimamente a las proteínas plasmáticas (menos de 20%). Los datos preclínicos indican que el ipratropio, una amina cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica ni la placenta.

Biotransformación

La vida media de la fase terminal de eliminación es de aproximadamente 1.6 horas. El ipratropio tiene un tiempo total de depuración de 2.3 L/min y una depuración renal de 0.9 L/min. Después de la administración intravenosa aproximadamente un 60% de la dosis se metaboliza en el hígado en su mayor parte por oxidación.

Eliminación

En un estudio de balance de excreción la excreción acumulada renal (6 días) de radioactividad relacionada con el fármaco (incluyendo al compuesto base y a todos los metabolitos) generó un 72.1% después de la administración intravenosa, 9.3% después de la administración oral y 3.2% después de la inhalación. La radioactividad total excretada a través de las heces fue de 6.3% posterior a la aplicación intravenosa, 88.5% posterior a la dosis oral y 69.4% posterior a la inhalación. Con respecto a la excreción de la radioactividad relacionada con el fármaco después de la administración intravenosa, la excreción principal ocurre a través de los riñones. La vida media de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco (compuesto base y metabolitos) es de 3.6 horas. Los principales metabolitos urinarios se unen de manera pobre al receptor muscarínico y deben ser considerados como inefectivos.

Salbutamol

Absorción y distribución

El salbutamol es rápida y completamente absorbido después de la administración oral ya sea vía inhalada o gástrica y tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente 50%. Las concentraciones plasmáticas máximas de 492 pg/ml ocurren dentro de las primeras tres horas después de la inhalación de COMBIVENT®.

Se calcularon los parámetros cinéticos a partir de las concentraciones en plasma después de la administración intravenosa. El volumen aparente de distribución (V_z) es de aproximadamente 156 L (≈ 2.5 L/kg). Sólo un 8% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas.

En estudios preclínicos, aproximadamente 5% de las concentraciones plasmáticas del salbutamol se encuentran en el cerebro. Sin embargo, esta cantidad probablemente representa la distribución de la sustancia en el agua extracelular del cerebro.

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 vida media terminal es de aproximadamente 4 horas con una depuración total media de 480 mL/min y una depuración renal media de 291 mL/min .

El salbutamol se metaboliza de forma conjugada con el sulfato 4'-O- salbutamol. El R(-)-enantiómero de salbutamol (levosalbutamol) se metaboliza preferentemente y por lo tanto es depurado del cuerpo más rápidamente que el S(+)-enantiómero. Después de la administración intravenosa, la excreción urinaria fue completa después de aproximadamente 24 horas. La mayoría de la dosis se excretó como compuesto base (64.2%) y un 12.0% se excretó como conjugado de sulfato. Después de la administración oral la excreción urinaria del fármaco inalterado y el conjugado de sulfato representaron 31.8% y 48.2% de la dosis, respectivamente.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Los viales con dosis unitaria están diseñados únicamente para inhalación con dispositivos aptos para nebulizar y no deben ser tomados por vía oral o parenteral.

El contenido del vial monodosis no necesita ser diluido para su administración con nebulizador.

En virtud de que los viales monodosis no contienen conservadores, es importante que una vez abierto el vial se use el contenido y que se utilice un vial nuevo para cada administración, para evitar una contaminación microbiana. Los viales parcialmente usados, abiertos o dañados deben ser desechados.

No mezclar COMBIVENT® solución para nebulización con otros fármacos en el mismo nebulizador.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2017.