

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### **BREVA0,375% + 0,075%**

soluzione da nebulizzare

Salbutamolo + Ipratropio bromuro

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREVA 0,375% + 0,075% soluzione da nebulizzare

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

##### Principi attivi

Salbutamolo solfato equivalente a mg 375 di Salbutamolo

Ipratropio bromuro monoidrato equivalente a mg 75 di Ipratropio bromuro

Eccipienti con effetti noti:

Metile para idrossibenzoato, Etile paraidrossibenzoato, Butile paraidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare

Soluzione limpida, incolore o leggermente paglierina

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del broncospasmo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### *Posologia*

La dose raccomandata è 5 gocce (pari a 0,937 mg di salbutamolo + 0,187 mg di ipratropio bromuro) 2 - 3 volte al giorno.

Diluire 5 gocce in 2 ml di soluzione fisiologica sterile.

La dose massima giornaliera è 15 gocce, corrispondenti a 2,812 mg di salbutamolo + 0,562 mg di ipratropio bromuro.

Una goccia di Breva (0,05 mL) contiene:

Salbutamolo mg 0,187

Ipratropio bromuro mg 0,037

###### *Modo di somministrazione*

Diluire con soluzione fisiologica sterile nel nebulizzatore.

###### *Durata di trattamento*

La durata della nebulizzazione è di 10-15 minuti.

La dose massima e la durata della terapia dipendono dalla valutazione clinica.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cardiopatie gravi.

Glaucoma.

Ipertrofia prostatica.

Sindromi di ritenzione urinaria e di occlusione intestinale.

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

***Nei pazienti con coronaropatie, aritmie, ipertensione arteriosa, ipertiroidismo, feocromocitoma e diabete Brevia va utilizzato solo in caso di assoluta necessità.***

Alla terapia con  $\beta_2$ -agonisti può conseguire ipokaliemia, soprattutto in caso di somministrazione parenterale e per nebulizzazione. Si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di potassio.

**Ci sono evidenze da dati post marketing e dalla letteratura di rari casi di ischemia miocardica associata all'uso di salbutamolo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con preesistenti patologie cardiache gravi (ad es. cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave) che ricevono salbutamolo devono essere istruiti a riconoscere i sintomi di un peggioramento della patologia cardiaca e a comunicare l'insorgenza di dolore toracico.** A tal proposito è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli di questi sintomi.

L'acidosi lattica è stata riportata in associazione ad alte dosi terapeutiche di beta-agonisti a breve durata d'azione somministrate per via endovenosa e inalatoria, soprattutto in pazienti trattati per una riacutizzazione del broncospasmo (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). L'aumento dei livelli di lattato può portare a dispnea e iperventilazione compensatoria, che potrebbe essere interpretata come un segno del fallimento della terapia e può portare a inappropriati aumenti di frequenza di somministrazione del beta-agonista a breve durata d'azione. Si raccomanda un attento monitoraggio per il rischio di aumento

del lattato sierico e conseguente insorgenza di acidosi metabolica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Breva contiene metile paraidrossibenzoato, etile paraidrossibenzoato e butile paraidrossibenzoato.

Può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I farmaci  $\beta_2$ -agonisti e i farmaci  $\beta$ -bloccanti non selettivi, come il Propranololo, non devono essere prescritti contemporaneamente.

Derivati xantini, steroidi e diuretici possono potenziare l'ipokaliemia che può conseguire all'uso di un beta agonista.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di Breva non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non noti.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA. I gruppi di frequenza sono definiti secondo la seguente convenzione: :

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati rari

Patologie del sistema nervoso: cefalea, tensione, vertigine, sonnolenza

Patologie gastrointestinali: bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni da ipersensibilità

Patologie dell'occhio: disturbi dell'accomodazione

Patologie vascolari: vasodilatazione periferica (segnalata a seguito di somministrazione di dosaggi elevati)

Effetti indesiderati molto rari

Patologie cardiache: aritmie cardiache incluso fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolica, ischemia miocardica, angina

Effetti indesiderati a frequenza non nota

Patologie del sistema nervoso: tremori muscolari, agitazione, iperattività psicomotoria

Disturbi psichiatrici: irritabilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipokaliemia, acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: broncospasma paradossale, iperventilazione subito dopo l'inalazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi, in forma transitoria, tremori, aumento della frequenza cardiaca, tachipnea e acidosi metabolica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* adrenergici in associazione con anticolinergici; *codice ATC:* R03AL02

In Breda sono associati due principi attivi che svolgono attività antibronco-spastica con meccanismi diversi e cioè: un  $\beta_2$ -stimolante, come il Salbutamolo, e un anticolinergico, come Ipratropio bromuro.

Il meccanismo d'azione adrenergico-antivagale di Breda consente di intervenire direttamente sul momento patogenetico della broncostruzione sia spastica che ipersecretiva

permettendo, da una parte, una riattivazione dei recettori adrenergici e, dall'altra, una riduzione del potenziale colinergico. L'azione antispastica bronchiale sinergica del preparato è determinata dalla specificità e dal diverso meccanismo d'azione dei due componenti che avrebbero come obiettivo un effetto sui nucleotidi ciclici della cellula muscolare liscia: AMP e GMP ciclico, responsabili della dinamica bronchiale.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dagli studi di cinetica risulta che Salbutamolo viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e in modo graduale per via inalante, viene escreto principalmente per via urinaria, in parte come Salbutamolo immodificato, in parte come coniugato glucuronidico o solfatico, e che Ipratropio bromuro viene assorbito in misura modesta sia per somministrazione orale che inalante, viene parzialmente metabolizzato e viene escreto sia per via renale che fecale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Breva presenta, nei più comuni animali di laboratorio, tossicità acuta, subacuta e cronica molto bassa, per cui risulta ben tollerato per le vie di somministrazione impiegate in clinica umana anche per dosi elevate e molto superiori a quelle consigliate o comunque raggiungibili nella pratica clinica.

A titolo esemplificativo la DL<sub>50</sub> per via endovenosa nel ratto di una soluzione costituita da 5 parti di Salbutamolo + 1 parte di Ipratropio bromuro, risulta essere di 34,85 mg/kg di Salbutamolo + 6,97 mg/kg di Ipratropio bromuro.

La somministrazione per via parenterale di 750 µg/kg di Salbutamolo + 150 µg/kg di Ipratropio bromuro comporta solo una modesta sintomatologia tossica di tipo depressivo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Metile paraidrossibenzoato, Etile paraidrossibenzoato, Butile paraidrossibenzoato, Sodio cloruro, Acido solforico 1N, Acqua purificata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura del flacone.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone da 15 mL in polietilene con contagocce e chiusura a prova di bambino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per aprire il flacone occorre esercitare contemporaneamente una pressione sulla ghiera del contagocce e una torsione in senso antiorario.

Per la chiusura del flacone si deve avvitare la ghiera, come di norma, in senso orario.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Valeas SPA - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri,10 - Milano.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- 024154066 - "0,375% + 0,075% soluzione da nebulizzare", 1 flacone PE da 15 ml con contagocce

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

3/3/1980 / Maggio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**  
**BREVA15 mg + 3 mg**  
aerosol dosato  
Salbutamolo + Ipratropio bromuro

**1 Denominazione DEL medicinale**

BREVA 15 mg + 3 mg aerosol dosato

**2 Composizione qualitativa e quantitativa**

Un flacone per aerosol contiene:

Principi attivi

Salbutamolo                    mg 15

Ipratropio bromuro        mg 3

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

**3 Forma Farmaceutica**

Aerosol dosato

**4 Informazioni cliniche**

**1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del broncospasmo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo.

**2 Posologia e modo di somministrazione**

*Posologia*

La dose raccomandata è 2 spruzzi, 3 - 6 volte al giorno

Ogni spruzzo di Breva eroga:

Salbutamolo                    mcg 75

Ipratropio bromuro        mcg 15

*Durata di trattamento*

La dose massima e la durata della terapia dipendono dalla valutazione clinica.

**3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cardiopatie gravi.

Glaucoma.

Ipertrofia prostatica.

Sindromi di ritenzione urinaria e di occlusione intestinale.

#### **4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

***Nei pazienti con coronaropatie, aritmie, ipertensione arteriosa ipertiroidismo, feocromocitoma e diabete Brevia va utilizzato solo in caso di assoluta necessità.***

Alla terapia con  $\beta$ 2-agonisti può conseguire ipokaliemia, soprattutto in caso di somministrazione parenterale e per nebulizzazione. Si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di Potassio.

**Ci sono evidenze da dati post marketing e dalla letteratura di rari casi di ischemia miocardica associata all'uso di salbutamolo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con preesistenti patologie cardiache gravi (ad es. cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave) che ricevono salbutamolo devono essere istruiti a riconoscere i sintomi di un peggioramento della patologia cardiaca e a comunicare l'insorgenza di dolore toracico.** A tal proposito è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli di questi sintomi.

L'acidosi lattica è stata riportata in associazione ad alte dosi terapeutiche di beta-agonisti a breve durata d'azione somministrate per via endovenosa e inalatoria, soprattutto in pazienti trattati per una riacutizzazione del broncospasmo (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). L'aumento dei livelli di lattato può portare a dispnea e iperventilazione compensatoria, che potrebbe essere interpretata come un segno del fallimento della terapia e può portare a inappropriati aumenti di frequenza di somministrazione del beta-agonista a breve durata d'azione. Si raccomanda un attento monitoraggio per il rischio di aumento del lattato sierico elevato e conseguente insorgenza di acidosi metabolica.

#### **5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I farmaci  $\beta$ 2-agonisti e i farmaci  $\beta$ -bloccanti non selettivi, come il Propranololo, non devono essere prescritti contemporaneamente.

Derivati xantini, steroidi e diuretici possono potenziare l'ipokaliemia che può conseguire all'uso di un beta agonista.

#### **6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di Brevia non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno.

## **7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non noti.

## **8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati, secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA. I gruppi di frequenza sono definiti secondo la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati rari

Patologie del sistema nervoso: cefalea, tensione, vertigine, sonnolenza

Patologie gastrointestinali: bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni da ipersensibilità

Patologie dell'occhio: disturbi dell'accomodazione

Patologie vascolari: vasodilatazione periferica (segnalata a seguito di somministrazione di dosaggi elevati)

Effetti indesiderati molto rari

Patologie cardiache: aritmie cardiache incluso fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolica, ischemia miocardica, angina

Effetti indesiderati a frequenza non nota

Patologie del sistema nervoso: tremori, agitazione, iperattività psicomotoria

Disturbi psichiatrici: irritabilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipokaliemia, acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: broncospasma paradossale, iperventilazione subito dopo l'inalazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## 9 **Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi, in forma transitoria, tremori, aumento della frequenza cardiaca, tachipnea e acidosi metabolica.

## 5 **Proprietà farmacologiche**

### 1 **Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* adrenergici in associazione con anticolinergici;

*codice ATC:* R03AL02

In Breva sono associati due principi attivi che svolgono attività antibroncospastica con meccanismi diversi e cioè: un  $\beta_2$ -stimolante, come il Salbutamolo, e un anticolinergico, come Ipratropio bromuro.

Il meccanismo d'azione adrenergico-antivagale di Breva consente di intervenire direttamente sul momento patogenetico della broncostruzione sia spastica che ipersecretiva permettendo, da una parte, una riattivazione dei recettori adrenergici e, dall'altra, una riduzione del potenziale colinergico.

L'azione antispastica bronchiale sinergica del preparato è determinata dalla specificità e dal diverso meccanismo d'azione dei due componenti che avrebbero come obiettivo un effetto sui nucleotidi ciclici della cellula muscolare liscia: AMP e GMP ciclico, responsabili della dinamica bronchiale.

### 2 **Proprietà farmacocinetiche**

Dagli studi di cinetica risulta che Salbutamolo viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e in modo graduale per via inalante, viene escreto principalmente per via urinaria, in parte come Salbutamolo immodificato, in parte come coniugato glucuronidico o solfatico, e che Ipratropio bromuro viene assorbito in misura modesta sia per somministrazione orale che inalante, viene parzialmente metabolizzato e viene escreto sia per via renale che fecale.

### 3 **Dati preclinici di sicurezza**

Breva presenta, nei più comuni animali di laboratorio, tossicità acuta, subacuta e cronica molto bassa, per cui risulta ben tollerato per le vie di somministrazione impiegate in clinica umana anche per dosi elevate e molto superiori a quelle consigliate o comunque raggiungibili nella pratica clinica.

A titolo esemplificativo la DL50 per via endovenosa nel ratto di una soluzione costituita da 5 parti di Salbutamolo + 1 parte di Ipratropio bromuro, risulta essere di 34,85 mg/kg di Salbutamolo + 6,97 mg/kg di Ipratropio bromuro.

La somministrazione per via parenterale di 750 µg/kg di Salbutamolo + 150 µg/kg di Ipratropio bromuro comporta solo una modesta sintomatologia tossica di tipo depressivo.

## **6 Informazioni farmaceutiche**

### **1 Elenco degli eccipienti**

- Brevia aerosol dosato:

Acido oleico, Triclorofluorometano, Diclorodifluorometano.

### **2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **3 Periodo di validità**

3 anni

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere l'apparecchio lontano da fonti di calore e non gettarlo mai sul fuoco, anche quando è vuoto.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

### **5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di alluminio per 200 spruzzi, munito di valvola dosatrice e di boccaglio inalatore.

### **6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitare bene il flacone prima dell'uso.

Il boccaglio e la valvola vanno mantenuti sempre puliti, lavando spesso il boccaglio con acqua tiepida.

Per la pulizia togliere la bomboletta dall'inalatore, lavare il boccaglio con acqua tiepida, asciugare e rimettere la bomboletta nel boccaglio pulito.

L'apparecchio deve essere sempre protetto dalla polvere, conservato lontano da fonti di calore e, anche se vuoto, non deve essere gettato sul fuoco.

Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso.

**7 Titolare dell'autorizzazione ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Valeas SPA - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri,10 - Milano.

**8 Numero dell'autorizzazione ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

024154054 - 15 mg + 3 mg aerosol dosato in flacone Al

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

3/3/1980 / Maggio 2010

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**