

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berodual N (50 mikrogramów + 21 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 mikrogramów fenoterolu bromowodoru (*Fenoteroli hydrobromidum*) i 21 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego (*Ipratropii bromidum*), co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego.

Pojemnik zawiera 200 dawek inhalacyjnych.

Substancja pomocnicze:

pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc).

U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Jeżeli nie zalecono inaczej, stosuje się następujące dawkowanie u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat:

Ostre napady astmy oskrzelowej

2 rozpylenia w wielu przypadkach są dawką wystarczającą do natychmiastowego usunięcia objawów.

W cięższych przypadkach, w których po upływie 5 minut nie uzyskano znaczącej poprawy w oddychaniu, można zastosować dodatkowe 2 rozpylenia.

Jeżeli napad astmy nie ustąpił po 4 rozpyleniach, konieczne może się okazać zastosowanie większej ilości rozpyleń. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem.

Leczenie okresowe i długotrwałe

Jedna dawka wynosi 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub 2 rozpylenia 3 razy na dobę).

Produkt leczniczy może być stosowany u dzieci jedynie na zlecenie lekarza i pod nadzorem osoby dorosłej.

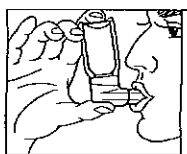
Instrukcje dotyczące stosowania

Pacjenci powinni zostać poinstruowani odnośnie właściwego stosowania aerozolu inhalacyjnego w celu zapewnienia skuteczności terapii.

Przed pierwszym użyciem należy dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący.

Podczas każdego użycia produktu leczniczego należy przestrzegać następujących zasad:

1. Zdjąć kapturek ochronny.
2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymając pojemnik z aerozolem w pozycji jak na Rys.1 zaciśnąć wargi na ustniku. Strzałka i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.



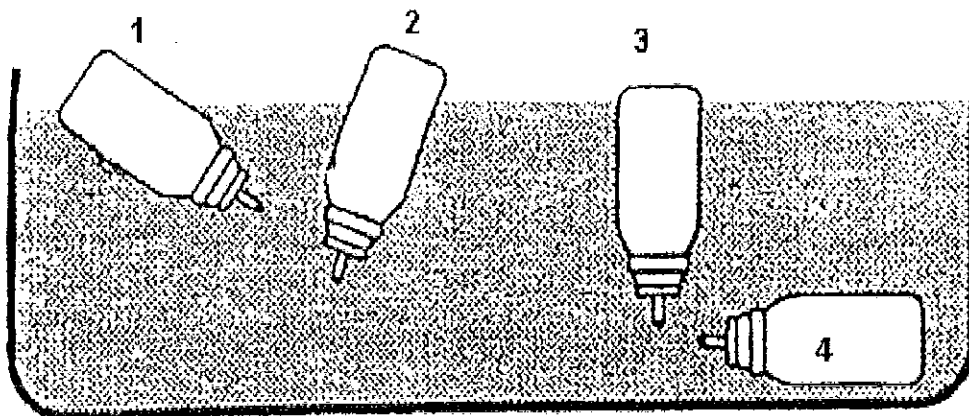
(Rys.1)

4. Wykonać wdech tak głęboko, jak to tylko możliwe, równocześnie naciskając dno pojemnika, co spowoduje uwolnienie jednej dawki. Wstrzymać oddech na kilka sekund, a następnie wyjąć ustnik z ust i wykonać wydech. Podobnie postępować przy drugiej inhalacji.
5. Po użyciu ponownie założyć kapturek ochronny.
6. Jeżeli produkt leczniczy nie jest używany przez okres dłuższy niż 3 dni, przed kolejnym użyciem należy uaktywnić zawór dozujący poprzez jego jednorazowe naciśnięcie.

Pojemnik nie jest przezroczysty, tym samym nie ma możliwości sprawdzenia, czy jest pusty. Nowy pojemnik zawiera 200 dawek inhalacyjnych (rozpyleń). Po wykorzystaniu wszystkich dawek w pojemniku może znajdować się jeszcze niewielka ilość roztworu. Nie należy go jednak stosować, gdyż nie ma pewności, że dostarczona dawka będzie właściwa.

Zawartość aerozolu w pojemniku można oszacować w następujący sposób:

Zdjąć część z plastikowym ustnikiem i włożyć pojemnik do naczynia z wodą. Obserwować pozycję pojemnika (Rys. 2).



- 1-pusty
- 2- napełniony w $\frac{1}{4}$
- 3- napełniony w $\frac{1}{2}$
- 4-napełniony w $\frac{3}{4}$ lub więcej

Ustnik należy zawsze utrzymywać w czystości, można go przemywać ciepłą wodą. Jeżeli do czyszczenia stosowany jest dodatek mydła lub detergentu, po umyciu ustnik należy starannie wypłukać w czystej wodzie.

UWAGA:

Plastikowy ustnik został zaprojektowany do użytku z produktem leczniczym, tak by pacjent otrzymywał odpowiednią dawkę produktu leczniczego. Nie należy go wykorzystywać do inhalacji jakiegokolwiek innego aerozolu inhalacyjnego, podobnie jak produktu leczniczego nie należy stosować z innym ustnikiem.

Pojemnik zawierający produkt leczniczy znajduje się pod ciśnieniem i w żadnym wypadku nie powinien być otwierany, ani wystawiany na działanie temperatury powyżej 50°C.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany jeżeli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na bromowoderek fenoterolu, substancje atropinopodobne lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu leczniczego.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w przypadku pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania po raz pierwszy produktu leczniczego, który nie zawiera CFC (chlorofluorowęglowodory), pacjenci mogą odczuwać delikatną różnicę w smaku względem aerozoli inhalacyjnych zawierających w składzie CFC. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości odczuwania takiej różnicy. Pacjenci powinni również zostać poinformowani o tym, że różnica ta nie wpływa w żaden sposób na bezpieczeństwo i skuteczność działania produktu leczniczego i produkt ten jest równoważny produktom zawierającym w składzie CFC.

W przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności (trudności z oddychaniem) pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Leczenie długotrwałe:

- U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o łagodnym przebiegu, bardziej wskazane może być podawanie produktu leczniczego doraźnie, w celu usunięcia objawów niż jego regularne stosowanie.
- U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc reagującą na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć dodatkowe podanie leków przeciwzapalnych (lub zwiększenie ich dawki), w celu opanowania stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i zapobiegania nasileniu się choroby.
- Konieczność zwiększenia dawki produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora β_2 (np. produktu leczniczego Berodual N) w celu kontroli objawów pogarszającej się drożności oskrzeli wskazuje na utratę kontroli nad przebiegiem procesu chorobowego. W przypadku pogarszającej się drożności oskrzeli, ciągłe zwiększanie dawek produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora β_2 (np. produktu leczniczego Berodual N) powyżej dawek zalecanych i przez dłuższy czas jest niewskazane i ryzykowne. W takim przypadku należy ponownie rozważyć plan leczenia, zwracając szczególną uwagę na terapię przeciwzapalną kortykosteroidami wziewnymi, by zapobiec zagrażającemu życiu pogorszeniu objawów choroby.

Inne sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela mogą być stosowane jednocześnie z produktem leczniczym wyłącznie pod kontrolą lekarza.

W wymienionych poniżej schorzeniach produkt leczniczy może być stosowany jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu stosunku korzyści i ryzyka, zwłaszcza jeżeli stosowane są dawki większe niż zalecane: niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ostatnio przebyty zawał serca i (lub) ciężkie schorzenia serca lub naczyń, nadczynność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy.

Stosowanie agonistów receptora β_2 może wywoływać potencjalnie groźne zmniejszenie stężenia potasu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których stwierdzono: przerost gruczołu krokowego, zwężenie szyi pęcherza moczowego, predyspozycję do jaskry z wąskim kątem.

Notowano pojedyncze przypadki zaburzeń po dostaniu się do oka aerozolu zawierającego bromek ipratropiowy lub bromek ipratropiowy w połączeniu z agonistą receptora β_2 takie jak: rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra z wąskim kątem, ból oka. Należy poinstruować pacjenta odnośnie właściwego sposobu stosowania produktu leczniczego.

Ból oka lub dyskomfort, niewyraźne widzenie, aureola wzrokowa lub kolorowe widzenie współistniejące z zaczerwienieniem oczu w następstwie przekrwienia spojówki i obrzęku rogówki mogą być objawami ostrej jaskry z wąskim kątem. W razie wystąpienia wymienionych objawów należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć opinii specjalisty.

Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na wystąpienie zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego.

Po zastosowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie jak rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, wysypki, skurczu oskrzeli, obrzęku gardła i anafilaksji.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki β -adrenergiczne, antycholinergiczne, pochodne ksantynowe (np. teofilina) mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela. Równoczesne podawanie innych agonistów receptorów β , ogólnie działających leków antycholinergicznych, pochodnych ksantynowych (np. teofiliny), może nasilać działania niepożądane.

Równoczesne podawanie leków blokujących receptory β -adrenergiczne może wywołać potencjalnie niebezpieczne zmniejszenie efektu rozszerzania oskrzeli wywołwanego przez produkt leczniczy.

Hipokaliemia wywołana podawaniem agonistów receptora β_2 , może ulec nasileniu przy jednoczesnym leczeniu pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami lub lekami moczopędnymi. Należy to wziąć pod uwagę, szczególnie u pacjentów z ciężką obturacją dróg oddechowych.

Hipokaliemia może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych digoksyną. Dodatkowo niedotlenienie może pogłębiać niekorzystny wpływ zmniejszonego stężenia potasu na rytm serca. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania agonistów receptora β_2 w przypadku pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą wzmacniać działanie agonistów receptorów β -adrenergicznych.

Inhalacja halogenowych leków anestetycznych takich jak halotan, trójchloroetylen i enfluran może wzmacniać działanie agonistów receptorów β -adrenergicznych na układ sercowo-naczyniowy

4.6 Cięża i laktacja

Dane przedkliniczne i dostępne dane kliniczne nie dostarczyły dowodów niekorzystnego oddziaływania fenoterolu lub ipratropium w okresie ciąży. Należy jednak zachować zwykłe środki ostrożności dotyczące stosowania leków w okresie ciąży, a szczególnie w jej pierwszym tryestrze. Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że produkt leczniczy Berodual N hamuje czynność skurczową macicy.

Badania przedkliniczne wykazały, że bromowodorek fenoterolu przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo czy bromek ipratropiowy przenika do mleka kobiecego. Jest jednak mało prawdopodobne, aby bromek ipratropiowy mógł przedostać się do organizmu dziecka w znaczącej ilości - szczególnie w przypadku stosowania produktu leczniczego w postaci aerozolu inhalacyjnego. Jednakże, ponieważ u człowieka wiele leków przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstymi niepożądanymi działaniami produktu leczniczego są: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych. Mogą również wystąpić: kołatanie serca, przyspieszona czynność serca. Notowano również przemijające działania niepożądane w postaci zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego (np. wymioty, zaparcia, biegunka) oraz zatrzymania moczu. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z okiem (włączając zaburzenia akomodacji i jaskrę) patrz punkt 4.4.

Notowano również reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka skórna, obrzęk naczynioruchowy języka, warg i twarzy, pokrzywka, skurcz krtani, reakcje anafilaktyczne.

Stosowanie agonistów receptora β_2 może wywoływać potencjalnie groźną hipokaliemię.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptorów β , mogą wystąpić nudności, wymioty, nadmierne pocenie, osłabienie i bolesne skurcze mięśniowe.

Obserwowano również spadek ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi. Mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca (zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek), migotanie przedsionków i tachykardia nadkomorowa.

Opisano pojedyncze przypadki zmian w psychice w następstwie terapii inhalacyjnej agonistami receptorów β .

Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych w postaci aerozolu inhalacyjnego, może wystąpić kaszel, miejscowe podrażnienie (takie jak zapalenie gardła, podrażnienie gardła), skurcz oskrzeli wywołany przez inhalację.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania wiążą się głównie z działaniem bromowodorku fenoterolu w następstwie nadmiernej stymulacji β -adrenergicznej. Obserwowano: tachykardię, kołatanie serca, drżenie, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, bóle wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie twarzy.

Potencjalne objawy przedawkowania bromku ipratropiowego (takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji) są łagodne, ze względu na fakt niewielką dostępność bromku ipratropiowego w krążeniu ogólnym.

Leczenie:

podawanie środków uspokajających, w ciężkich przypadkach intensywna terapia.

Jako specyficzne antidota można zastosować leki blokujące receptory β -adrenergiczne, najlepiej β_1 selektywne, pamiętając jednak o możliwym zmniejszeniu drożności oskrzeli i o szczególnie ostrożnym dostosowaniu dawki u pacjentów cierpiących na astmę oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, by nie doprowadzić do zagrażającego życiu ciężkiego skurczu oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC: R03AK03

Trwające do trzech miesięcy badania pacjentów dorosłych z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące skład zawierający jako substancję pomocniczą tetrafluoroetan (HFA) ze składem zawierającym mieszaninę freonów (CFC), wykazały, że obydwa składy są równoważne pod względem terapeutycznym.

Produkt leczniczy zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy, o działaniu antycholinergicznym i bromowodorek fenoterolu pobudzający receptory β -adrenergiczne.

Bromek ipratropiowy jest czwartorzędową solą amoniową o właściwościach antycholinergicznym (parasympatykolitycznym). Z badań przedklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholiny - neuroprzekaźnika uwalnianego z nerwu błędnego - hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Środki antycholinergiczne zapobiegają wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) spowodowanego oddziaływaniem acetylocholiny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji bromku ipratropiowego jest głównie wynikiem działania miejscowego, a nie efektem działania ogólnego.

W kontrolowanych trwających 90 dni badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli towarzyszącym przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma) uzyskano znaczącą poprawę czynności płuc (wzrost FEV_1 i $FEF_{25-75\%}$ o 15 % i więcej) w ciągu 15 minut, osiągając największą wartość wskaźników po 1-2 godzinach. Działanie utrzymywało się u większości pacjentów do 6 godzin.

W kontrolowanych, trwających 90 dni, badaniach u pacjentów z astmą oskrzelową uzyskano znaczącą poprawę czynności płuc (wzrost FEV_1 o 15% i więcej) u 40% pacjentów.

Badania przedkliniczne i kliniczne sugerują brak niekorzystnego wpływu bromku ipratropiowego na wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, oczyszczanie rzęskowe i wymianę gazową.

Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym środkiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β_2 . W większych dawkach pobudza również receptory β_1 . Zajęcie receptorów β_2 aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białko G_s . Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, hamowanie hydrolizy inozynofosforanowej i otwarcie aktywowanych wapniem kanałów potasowych o dużej przewodności.

Fenoterol działa spazmolitycznie na mięśniówkę gładką oskrzeli i naczyń, chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholiny, zimnego powietrza i alergenów (odpowiedź wczesna). W następstwie szybkiego podania hamowaniu ulega wydzielanie z komórek tucznych mediatorów zapalnych i kurczących oskrzela. Ponadto wykazano, że większe dawki fenoterolu zwiększają skuteczność rzęskowo-śluzowego oczyszczania dróg oddechowych.

Większe stężenia w osoczu, często osiągane po podaniu doustnym, a zwłaszcza dożylnym, hamują czynność skurczową macicy. Większe dawki wywołują również reakcje metaboliczne: lipolizę, glikogenezę, hiperglikemię i hipokaliemię. Ta ostatnia spowodowana jest zwiększonym wychwytem jonów K^+ przez mięśnie szkieletowe. Efekt oddziaływania β -adrenergicznego na serce, taki jak przyspieszenie rytmu serca i zwiększona kurczliwość, jest spowodowany przez działanie fenoterolu na naczynia, stymulację receptorów β_2 -adrenergicznych serca, a w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne, stymulację receptorów β_1 . Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów β obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Dla fenoterolu było ono niewielkie i występowało przy dawkach większych niż zalecane. Znaczenie kliniczne tego faktu nie zostało ustalone. Drżenia mięśniowe są jednym z częstszych obserwowanych skutków działania leków pobudzających receptory β -adrenergiczne. Na działanie ogólne β -agonistów może rozwijać się tolerancja. Nie dotyczy to oddziaływania na mięśniówkę gładką oskrzeli.

Badania kliniczne wykazały dużą skuteczność fenoterolu w zapobieganiu skurczom oskrzeli w wyniku działania różnorodnych bodźców takich jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze, kontakt z alergenem (odpowiedź wczesna).

Jednocześnie użyte dwie powyższe substancje czynne rozszerzają oskrzela poprzez oddziaływanie na farmakologicznie różne punkty uchwytu. Dwie substancje czynne mają komplementarne działanie spazmolityczne na mięśniówkę oskrzeli, co umożliwia szerokie zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach oskrzelowo-płucnych, którym towarzyszy zwężenie dróg oddechowych. Działanie komplementarne jest na tyle wyrażone, że dla uzyskania pożądanego efektu potrzeba jedynie niewielkiej ilości składnika o działaniu β -adrenergicznym, co z kolei ułatwia dawkowanie indywidualne przy minimalnych działaniach niepożądanych.

W badaniach dotyczących reakcji na dawki kumulowane wykazano, że u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP, produkt leczniczy jest równie skuteczny jak fenoterol w podwojonej dawce podawany bez ipratropium, lecz jest lepiej tolerowany. W odpowiednio dostosowanych badaniach u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wykazano większą skuteczność produktu leczniczego w porównaniu ze skutecznością wchodzących w jego skład bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu.

Produkt leczniczy Berodual N jest skuteczny bezpośrednio po podaniu, dlatego jest odpowiednim produktem leczniczym również w ostrych napadach astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Efekt terapeutyczny produktu leczniczego Berodual N jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Farmakodynamika po podaniu produktu leczniczego Berodual N nie zależy więc od farmakokinetyki substancji czynnych. Tym niemniej badania farmakokinetyczne wykazały równoważność produktu leczniczego zawierającego HFA (fluoroalkany) i produktu leczniczego zawierającego CFC (chlorofluorowęglowodory).

Po podaniu wziewnym, do dróg oddechowych dostaje się około 16% dawki. Reszta zostaje połknięta.

Substancje czynne produktu leczniczego (bromowodorek fenoterolu i bromek ipratropiowy) są bardzo szybko absorbowane z dróg oddechowych. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są w kilka minut po inhalacji.

Brak dowodów, że farmakokinetyka obu substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym różni się od farmakokinetyki bromowodorku fenoterolu i bromku ipratropiowego stosowanych pojedynczo.

Bromowodorek fenoterolu

Połknięta część jest metabolizowana głównie na drodze sprzęgania z siarczanami. Całkowita biodostępność w następstwie podania doustnego jest mała (ok. 1,5%).

W następstwie podania dożylnego obserwowane są trzy fazy; okres półtrwania fazy końcowej wynosi ok. 3 godziny. Fenoterol i jego metabolity ulegają szybkiemu wydalaniu nerkowemu (klirens nerkowy: 267 ml/min). Około 40% leku wiąże się z białkami osocza. Nie zmetabolizowany bromowodorek fenoterolu może wolno przenikać przez łożysko oraz do mleka matki.

Bromek ipratropiowy

Całkowita biodostępność połkniętej części jest mała (ok. 2%). W następstwie dożylnego podania ipratropium obserwowany jest szybki dwufazowy spadek jego stężenia w osoczu. Okres półtrwania wynosi 1,6 godziny. Klirens substancji czynnej wynosi 2,3 l/min. Około 40% tej wartości stanowi klirens nerkowy (0,9 l/min), a 60% klirens pozanerkowy głównie metabolizm przez wątrobę. Główne metabolity stwierdzone w moczu wykazywały słabe powinowactwo do receptora muskarynowego. 46% dawki podanej dożylnie jest wydalane przez nerki, natomiast 4,4-13,1% dawki podanej w postaci inhalacji jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Wiązanie leku z białkami osocza jest minimalne (poniżej 20%). Jon ipratropium nie przenika przez barierę krew-mózg. Brak danych na temat przenikania przez barierę łożyska.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne dotyczące powtarzanych dawek produktu leczniczego Berodual N wykazały, że profil toksykologiczny produktu zawierającego w składzie HFA (fluoroalkany) jest podobny do profilu produktu zawierającego w składzie CFC (chlorofluorowęglowodory).

W badaniach produktu leczniczego (w proporcji bromek ipratropiowy : bromowodorek fenoterolu 1 : 2,5) dotyczących ostrej toksyczności przeprowadzonych na myszach i szczurach z uwzględnieniem drogi podania doustnej, dożylniej i wziewnej, wartości LD_{50} wskazywały na mały wskaźnik toksyczności. Wartości te były determinowane raczej przez bromek ipratropiowy, niż przez bromowodorek fenoterolu i nie wskazywały na możliwość wzajemnego wzmagania działania toksycznego tych substancji czynnych.

W następstwie dożylnego podawania produktu leczniczego u psów i podawania drogą wziewną u szczurów i psów w ciągu 4 tygodni, zaobserwowano jedynie niewielkie działanie toksyczne przy stężeniach kilkaset razy przewyższających dawki zalecane dla ludzi. Jedynie u jednego zwierzęcia z grupy o największych dawkach dożylnych (84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$) zauważono blizny w obrębie mięśnia lewej komory serca. 13-to tygodniowe badania na szczurach otrzymujących produkt leczniczy doustnie i na psach rasy beagle po podaniu wziewnym nie wykazały żadnych zmian toksycznych poza typowymi dla pojedynczych substancji czynnych.

Wszystkie zaobserwowane działania toksyczne produktu leczniczego były związane z obydwoma substancjami czynnymi i były wcześniej dobrze znane z dokumentacji bromowodorku fenoterolu i bromku ipratropiowego. Nic nie wskazywało na synergizm działania toksycznego obu substancji stosowanych jednocześnie.

Nie zaobserwowano żadnych zmian teratogennych u szczurów i królików po podaniu wziewnym produktu leczniczego, jak i po podaniu bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu oddzielnie, z wyjątkiem skrajnie dużych (toksycznych) dawek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności i karcynogenności produktu leczniczego. Jednakże w testach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono żadnego potencjału mutagennego bromowodoru fenoterolu ani bromku ipratropiowego.

Dodatkowo, dwuletnie badania karcynogenności, w których stosowano podanie wziewne bromowodoru fenoterolu u szczurów w dawkach do 2 mg/kg/dobę i podanie doustne bromku ipratropiowego myszom i szczurom w dawkach do 6 mg/kg/dobę, nie wykazały występowania efektów patologicznych. Po podaniu doustnym bardzo dużych dawek bromowodoru fenoterolu (25 mg/kg/dobę) występowały mięśniaki gładkokomórkowe macicy u myszy i mięśniaki gładkokomórkowe krezki jajnika u szczurów. Powyższe rezultaty można wytłumaczyć farmakodynamicznym oddziaływaniem tego typu substancji na receptory beta-adrenergiczne mięśni gładkich macicy.

Brak przesłanek epidemiologicznych wskazujących, że guzy podobnego typu powstają w trakcie leczenia u ludzi.

Wykazano, że produkt leczniczy zawierający HFA i zawierający CFC są w podobnym stopniu dobrze tolerowane przez układ oddechowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Woda oczyszczona
Etanol bezwodny
1,1,1,2-tetrafluoroetan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C, w suchym miejscu.
Chronić przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego, ogrzewaniem, zamrażaniem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Stalowy pojemnik ze stali nierdzewnej, zawór dozujący i ustnik w tekturowym pudełku
Wielkość opakowania: jeden aerozol inhalacyjny

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim/Rhein,
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9178

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

18.01.2002 r./ 28.11.2006 r./ 13.12.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 08

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Mikołowa 15