

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berodual, (0,5 mg + 0,25 mg)/ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum

1 ml (20 kropli) roztworu do nebulizacji zawiera 0,5 mg fenoterolu bromowodorku
0,25 mg ipratropiowego bromku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml (= 20 kropli) roztworu do nebulizacji zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji

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, takich jak astma oskrzelowa oraz w szczególności przewlekłe zapalenie oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc. U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) należy rozważyć jednocześnie leczenie przeciwzapalne kierując się obowiązującymi standardami leczenia tych chorób.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

20 kropli produktu leczniczego = 1 ml (co odpowiada 0,25 mg bromku ipratropiowego i 0,5 mg bromowodorku fenoterolu).

Podczas rozpoczynania leczenia i w trakcie leczenia pacjenci powinni znajdować się pod kontrolą lekarza np. w warunkach szpitalnych. Leczenie w warunkach domowych można prowadzić po konsultacji z lekarzem doświadczonym w leczeniu schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych u pacjentów, u których mała dawka szybko działającego beta-agonisty rozszerzającego oskrzela takiego jak Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór nie zapewniała złagodzenia objawów. Leczenie takie można również prowadzić u pacjentów wymagających leczenia z użyciem nebulizatora z innych przyczyn np. trudności związanych z korzystaniem z aerozolu wziewnego w postaci roztworu lub konieczności stosowania większych dawek.

Leczenie należy zawsze rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Podawanie należy przerwać po osiągnięciu wystarczającego złagodzenia objawów.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) i młodzież (w wieku powyżej 12 lat):

Ostre napady skurczu oskrzeli

W zależności od nasilenia ostrego napadu można stosować dawki w zakresie od 1 ml = 20 kropli do 2,5 ml = 50 kropli. W szczególnie ciężkich przypadkach można stosować dawki do 4 ml = 80 kropli.

Dzieci w wieku 6 – 12 lat:

Ostre napady astmy

W zależności od nasilenia ostrego napadu można stosować dawki w zakresie od 0,5 ml = 10 kropli do 2 ml = 40 kropli.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat (o masie ciała mniejszej niż 22 kg):

Ponieważ ilość informacji dotyczących tej grupy wiekowej jest ograniczona, zalecone poniżej dawkowanie należy stosować tylko pod kontrolą lekarza:

około 25 mikrogramów bromku ipratropiowego + 50 mikrogramów bromowodorku fenoterolu (tzn. 0,1 ml = 2 krople) na 1 kilogram masy ciała do maksymalnie 0,5 ml (10 kropli).

Sposób podawania

Roztwór do nebulizacji należy podawać wziewnie przy użyciu nebulizatorów. Nie przyjmować doustnie.

Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do objętości 3 do 4 ml i inhalować do momentu osiągnięcia wystarczającego złagodzenia objawów. Produktu leczniczego nie należy rozcieńczać wodą destylowaną.

Roztwór do nebulizacji należy rozcieńczać przed każdorazowym użyciem, a pozostały, nieużyty rozcieńczony roztwór należy wyrzucić. Rozcieńczony roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Czas inhalacji może być regulowany objętością roztworu.

Produkt leczniczy Berodual roztwór do nebulizacji może być stosowany za pomocą różnych dostępnych na rynku nebulizatorów. Dawka dostarczana do płuc i ilość leku wchłonięta do krążenia systemowego może zależeć od typu nebulizatora i zależnie od wydajności urządzenia może być wyższa niż w przypadku produktu leczniczego Berodual N aerozol inhalacyjny, roztwór.

Jeżeli dostępna jest tlenowa instalacja ścienna, należy stosować przepływ 6-8 litrów na minutę.

Pacjenci powinni zastosować się do instrukcji dotyczącej właściwego użycia, przechowywania i utrzymywania w czystości nebulizatora, opracowanej przez wytwórcę danego nebulizatora.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromowodorek fenoterolu, bromek ipratropiowy, substancje atropinopodobne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową i tachyarytmią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, takie jak rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, obrzęk jamy ustnej i gardła oraz anafilaksja.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych drogą wziewną, Berodual może wywołać mogący zagrażać życiu paradoksalny skurcz oskrzeli. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego Berodual i wdrożyć alternatywną terapię.

Zaburzenia oka

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których stwierdzono predyspozycję do jaskry z wąskim kątem przesączania.

Notowano pojedyncze przypadki następujących zaburzeń po dostaniu się do oka aerozolu zawierającego bromek ipratropiowy lub bromek ipratropiowy w skojarzeniu z beta₂-mimetykiem: rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra z wąskim kątem przesączania, ból oka.

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

Pacjenci powinni być poinformowani o właściwym stosowaniu produktu leczniczego. Należy zachować szczególną ostrożność, aby roztwór nie dostał się do oka. Zaleca się, aby roztwór był stosowany przez ustnik. Jeżeli nie jest to możliwe, należy użyć maski do nebulizacji, dokładnie przylegającej do twarzy. Pacjenci z predyspozycją do jaskry powinni zachować szczególną ostrożność chroniąc oczy w trakcie inhalacji.

Działania ogólnoustrojowe

W wymienionych poniżej schorzeniach, produkt leczniczy, szczególnie gdy jest stosowany w dawkach większych niż zalecane, może być stosowany jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu korzyści i ryzyka: niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego i (lub) ciężkie schorzenia serca lub naczyń krwionośnych, nadczynność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, występujące uprzednio zaburzenia odpływu z dróg moczowych (np. przerost gruczołu krokowego lub zwężenie szyi pęcherza moczowego).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W przypadku leków sympatykomimetycznych, w tym Berodual, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Istnieją pewne dane z badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz opublikowane dane dotyczące rzadkich przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego związanego z agonistami receptorów beta. Pacjenci z ciężką chorobą serca (np. chorobą niedokrwinną serca, arytmia lub ciężką niewydolnością serca), którzy otrzymują produkt leczniczy Berodual, powinni zostać ostrzeżeni o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli odczuwają bóle w klatce piersiowej lub inne objawy pogorszenia choroby serca. Należy zwrócić uwagę na ocenę objawów, takich jak duszność i ból w klatce piersiowej, ponieważ mogą one być pochodzenia zarówno oddechowego, jak i sercowego.

Hipokaliemia

Stosowanie beta₂-mimetyków może wywoływać potencjalnie ciężką hipokaliemię (patrz również punkt 4.9).

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

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

Duszność

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

Stosowanie długotrwałe:

- u pacjentów z astmą oskrzelową Berodual powinien być stosowany jedynie doraźnie. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o przebiegu łagodnym, bardziej wskazane jest podawanie preparatu doraźnie (łagodzenie występujących objawów) niż jego regularne stosowanie.
- u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc reagującą na kortykosteroidy, należy rozważyć dodatkowe podanie leków przeciwzapalnych (lub zwiększenie ich dawki), w celu opanowania stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i zapobieganiu nasileniu się choroby.

Konieczność zwiększania dawki produktów leczniczych zawierających substancje z grupy beta₂-agonistów (takich jak produkt leczniczy Berodual) powyżej zalecanych i stosowania ich przez dłuższy okres w celu kontroli objawów pogarszającej się drożności oskrzeli może wskazywać na utratę kontroli nad przebiegiem procesu chorobowego. W przypadku pogarszającej się drożności oskrzeli, ciągle zwiększanie dawek preparatów zawierających substancje z grupy beta₂-agonistów (takich jak produkt leczniczy Berodual) zalecanych powyżej i stosowanie ich przez dłuższy okres jest niewskazane i ryzykowne. W takim przypadku należy zweryfikować schemat leczenia, zwracając szczególną uwagę na terapię przeciwzapalną kortykosteroidami wziewnymi w celu zapobieżenia zagrażającemu życiu pogorszeniu kontroli nad chorobą.

Jednoczesne stosowanie z innymi sympatykomimetykami rozszerzającymi oskrzela

Inne sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela mogą być stosowane jednocześnie z produktem leczniczym wyłącznie pod kontrolą lekarza (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenie przed dopingiem

Zastosowanie produktu leczniczego Berodual może prowadzić do pozytywnych wyników w odniesieniu do fenoterolu w testach na niekliniczne stosowanie substancji, np. w kontekście poprawy wyników sportowych (doping).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 0,1 mg chlorku benzalkoniowego w każdym ml. Chlorek benzalkoniowy może powodować sapanie (świszczący oddech) lub zaburzenia oddechowe (skurcz oskrzeli), zwłaszcza u pacjentów z astmą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano przewlekłego, jednoczesnego podawania produktu leczniczego Berodual z innymi lekami przeciwcholinergicznymi. Dlatego nie zaleca się przewlekłego jednoczesnego podawania produktu leczniczego Berodual z innymi lekami przeciwcholinergicznymi.

Inne leki beta-adrenergiczne, przeciwcholinergiczne, pochodne ksantynowe (np. teofilina) mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela. Równoczesne podawanie innych beta-mimetyków, ogólnie działających leków przeciwcholinergicznych, pochodnych ksantynowych (np. teofiliny), może nasilać działania niepożądane.

Równoczesne podawanie beta-adrenolityków może wywołać potencjalnie niebezpieczne zmniejszenie efektu działania rozszerzającego oskrzela.

Hipokaliemia wywołana podawaniem beta-mimetyków, może ulec nasileniu po 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 kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania beta₂-mimetyków u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą nasilać działanie beta-mimetyków.

Inhalacja halogenowych środków do znieczulenia ogólnego, takich jak: halotan, tróchloroetylen i enfluran może nasilać działanie beta₂-mimetyków na układ sercowo-naczyniowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane niekliniczne i dostępne badania 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 trymestrze. Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że fenoterol hamuje czynność skurczową macicy.

Karmienie piersią

Badania niekliniczne wykazały, że bromowodorek fenoterolu jest wydzielany do mleka kobiecego. Nie wiadomo, czy bromek ipratropiowy jest wydzielany do mleka kobiecego. Wydaje się mało prawdopodobne, aby bromek ipratropiowy mógł przedostać się do organizmu dziecka w znaczącej ilości, szczególnie gdy lek jest stosowany w postaci aerozolu. Jednakże, ponieważ u człowieka wiele leków wydzielają się do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Berodual u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla jednoczesnego stosowania bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu, ani dla żadnego z dwóch związków. Badania niekliniczne przeprowadzone dla poszczególnych składników - bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy jednak poinformować, że podczas leczenia produktem leczniczym Berodual mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, drżenie mięśni, zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic i niewyraźne widzenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z wymienionych działań niepożądanych można przypisać właściwościom przeciwocholinergicznym i beta-adrenergicznym produktu leczniczego Berodual. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych produkt leczniczy Berodual może wywoływać miejscowe podrażnienie.

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych to kaszel, suchość w ustach, ból głowy, drżenie mięśni, zapalenie gardła, nudności, zawroty głowy, dysfonia, tachykardia, kołatanie serca, wymioty, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi oraz nerwowość.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego Berodual w badaniach klinicznych oraz w trakcie stosowania produktu leczniczego po dopuszczeniu do obrotu.

Częstość zgodnie z konwencją MedDRA:

bardzo często $\geq 1/10$;

często $\geq 1/100$ do $<1/10$;

niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$;

rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$;

bardzo rzadko $<1/10\ 000$

nieznana – częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość *, reakcje anafilaktyczne *

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipokaliemia *

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: nerwowość

Rzadko: pobudzenie, zaburzenia psychiczne

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni

Zaburzenia oka

Rzadko: jaskra *, zwiększone ciśnienie śródgałkowe *, zaburzenia akomodacji *, rozszerzenie źrenic *, zaburzenia widzenia *, ból oka *, obrzęk rogówki *, przekrwienie spojówek *, widzenie halo (obwódki) *

Zaburzenia serca

Niezbyt często: częstoskurcz, zwiększona częstość akcji serca, kołatanie serca,

Rzadko: arytmie, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy *, niedokrwienie mięśnia sercowego *

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel,

Niezbyt często: zapalenie gardła, dysfonia

Rzadko: podrażnienie gardła, skurcz oskrzeli, obrzęk gardła, skurcz krtani *, paradoksalny skurcz oskrzeli *, suchość w gardle *

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: suchość w ustach, nudności, wymioty

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, biegunka, zaparcia *, obrzęk jamy ustnej *

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy *, nadmierna potliwość *

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zatrzymanie moczu

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększone ciśnienie skurczowe krwi

Rzadko: zmniejszone ciśnienie rozkurczowe krwi

* Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w żadnym z badań klinicznych produktu leczniczego Berodual. Ocena częstości jest oparta na górnej granicy 95% przedziału ufności, obliczonego na podstawie całkowitej liczby leczonych pacjentów zgodnie z wytycznymi UE dotyczącymi ChPL ($3/4968 = 0,00060$, co odpowiada "rzadko").

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 492 13 01, faks: +48 22 492 13 09; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania związane są głównie z działaniem fenoterolu. Potencjalne objawy przedawkowania w następstwie nadmiernej stymulacji beta-adrenergicznej to w szczególności: tachykardia, kołatanie serca, drżenie mięśni, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, bóle dławicowe, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie twarzy. Obserwowano również kwasicę metaboliczną i hipokaliemię podczas stosowania fenoterolu w dawkach większych niż zalecane dla zatwierdzonych wskazań produktu leczniczego Berodual. Potencjalne objawy przedawkowania bromku ipratropiowego (takie jak suchota błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji) są łagodne, ponieważ biodostępność ogólnoustrojowa wziewnego ipratropium jest bardzo mała.

Leczenie

Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Berodual. Należy rozważyć monitorowanie równowagi kwasowo zasadowej i elektrolitowej.

Podawanie leków uspokajających, w ciężkich przypadkach konieczna może być intensywna terapia.

Jako specyficzne antidota można zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, najlepiej beta₁-selektywne, pamiętając jednak o możliwym zmniejszeniu drożności oskrzeli i o szczególnie ostrożnym dostosowaniu dawki u pacjentów chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc z powodu ryzyka wystąpienia nagłego ciężkiego skurczu oskrzeli, który może zakończyć się zgonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i bromek ipratropiowy.
Kod ATC: R03AL01

Produkt leczniczy Berodual zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy, o działaniu przeciwcholinergicznym i bromowoderek fenoterolu pobudzający receptory beta-adrenergiczne.

Bromek ipratropiowy jest czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznych (parasympatykolitycznych). Z badań nieklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholíny – neuroprzekaznika uwalnianego z nerwu błędnego – hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwocholinergiczne zapobiegają wzrostowi stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{++} w następstwie oddziaływania acetylocholíny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli. Uwalnianie Ca^{++} odbywa się za pośrednictwem układu drugiego przekazywacza, który składa się z trójfosforanu inozytolu (IP_3) oraz diacyloglicerolu (DAG)

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

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

Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym lekiem 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 Gs. 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 kanałów potasowych o dużej przewodności, aktywowanych wapniem.

Fenoterol działa spazmolitycznie na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholíny, zimnego powietrza i alergenu (odpowiedź wczesna). W następstwie szybkiego podania hamowaniu ulega uwalnianie 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 osiągnięte po podaniu doustnym, a zwłaszcza dożylnym, hamują czynność skurczową macicy. Większe dawki wywołują również reakcje metaboliczne: lipolizę, glikogenolizę, hiperglikemię i hipokaliemię; ta ostatnia spowodowana jest zwiększonym wychwytem jonów K^+ głównie przez mięśnie szkieletowe. Efekt oddziaływania β -adrenergicznego na serce, tak jak przyspieszenie rytmu serca i zwiększona kurczliwość, jest spowodowany przez działanie fenoterolu na naczynia, pobudzenie receptorów β_2 -adrenergicznych serca, a w dawkach większych od dawek terapeutycznych, pobudzenie receptorów β_1 . Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków β -adrenergicznych odnotowano wydłużenie odstępu QTc. Podczas stosowania fenoterolu przy pomocy inhalatora typu pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) zmiany te były nieznaczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, działanie ogólnoustrojowe po podaniu fenoterolu za pomocą nebulizatorów (roztwór do nebulizacji) może być większe niż podczas stosowania zalecanych dawek leku z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem. Drżenie mięśni jest jednym z częstszych obserwowanych skutków działania leków pobudzających receptory β -adrenergiczne. Na działanie ogólnoustrojowe β -agonistów może rozwijać się tolerancja. Nie dotyczy to oddziaływania na mięśnie gładkie oskrzeli.

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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wykazano większą skuteczność produktu w porównaniu ze skutecznością wchodzących w skład substancji czynnych: ipratropium i fenoterolu. Dwa badania dotyczące reakcji na dawki skumulowane wykazały, że u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP jest

równie skuteczny jak fenoterol w podwójnej dawce podawany bez ipratropium. Jedno z badań wykazało, że był lepiej tolerowany.

W ostrym zwięzieniu oskrzeli produkt leczniczy Berodual jest skuteczny w krótkim czasie po podaniu i dlatego jest również odpowiedni do stosowania w ostrych napadach skurczu oskrzeli.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Efekt terapeutyczny połączenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Farmakodynamika działania rozszerzającego oskrzela nie zależy więc od farmakokinetyki substancji czynnych.

Po podaniu wziewnym, w zależności od składu produktu, techniki inhalacji i urządzenia, 10-30% dawki jest zazwyczaj deponowane w płucach, podczas gdy pozostała część dawki dostarczonej osadza się na ustniku, w ustach i górnej części dróg oddechowych (części ustnej gardła). Podobna część dawki odkłada się w drogach oddechowych po inhalacji z użyciem aerozolu do inhalacji z HFA 134a. W szczególności, po podaniu wziewnym roztworu wodnego z użyciem inhalatora Respimat, obserwowano ponad 2-krotnie większą depozycję w płucach, w porównaniu do aerozolu wziewnego z dozownikiem. Część dawki dostarczonej do płuc jest szybko wchłaniana do krążenia ogólnego (w ciągu kilku minut). Część dawki osadzonej w części ustnej gardła jest powoli połykana i przechodzi przez przewód pokarmowy. Dlatego ekspozycja ogólnoustrojowa jest funkcją zarówno biodostępności doustnej, jak i płucnej. Brak dowodów, że farmakokinetyka obu substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym różni się od farmakokinetyki bromowodorku fenoterolu i bromku ipratropiowego stosowanych pojedynczo.

Bromowodorek fenoterolu

Wchłanianie

Całkowita biodostępność w następstwie podania doustnego jest mała (ok. 1,5%).

Całkowita biodostępność fenoterolu po podaniu wziewnym wynosi 18,7%. Wchłanianie z płuc przebiega dwufazowo. 30% dawki bromowodorku fenoterolu jest szybko wchłaniane z okresem półtrwania wynoszącym 11 minut, a 70% jest wchłaniane powoli z okresem półtrwania wynoszącym 120 minut.

Dystrybucja

Fenoterol podlega rozległej dystrybucji do tkanek. Około 40% dawki leku wiąże się z białkami osocza. W tym modelu trójkompartmentowym pozorna objętość dystrybucji fenoterolu w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosiła w przybliżeniu 189 l ($\approx 2,7$ l/kg). Badania niekliniczne wskazywały, że fenoterol i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Fenoterol jest intensywnie metabolizowany, u ludzi głównie na drodze sprzęgania z siarczanami i kwasem glukuronowym. Po podaniu doustnym fenoterol jest metabolizowany głównie przez sprzęganie z kwasem siarkowym. Ta inaktywacja metaboliczna związku macierzystego rozpoczyna się już w ścianie jelita.

Eliminacja

Po inhalacji z użyciem produktu leczniczego Berodual N aerozol do inhalacji, roztwór około 1% dawki jest wydalane w postaci wolnego fenoterolu w 24-godzinnej zbiórce moczu. Na podstawie tych danych ogólną ogólnoustrojową dostępność biologiczną dawek wziewnych bromowodorku fenoterolu szacuje się na 7%. Dla fenoterolu klirens całkowity wynosił 1,8 l/min, a klirens nerkowy 0,27 l/min.

Parametry kinetyczne fenoterolu obliczono ze stężenia w osoczu po podaniu dożylnym. Po podaniu dożylnym krzywa stężenia leku w osoczu w czasie może być opisana modelem trójkompartmentowym, z okresem półtrwania fazy końcowej wynoszącym około 3 godziny.

Po podaniu doustnym całkowita radioaktywność wydalana z moczem wynosiła w przybliżeniu 39% dawki, a całkowita radioaktywność wydalana z kałem wynosiła 40,2% dawki w ciągu 48 godzin.

Bromek ipratropiowy

Wchłanianie

Całkowite wydalanie nerkowe (0-24 godz.) ipratropium (związek macierzysty) wynosi poniżej 1% dawki doustnej i jest zbliżone do około 3-13% dawki wziewnej podawanej za pomocą Berodual N aerozol inhalacyjny, roztwór. W oparciu o te dane całkowitą ogólnoustrojową biodostępność doustnych i wziewnych dawek bromku ipratropiowego ocenia się odpowiednio na 2% i 7-28%. Biorąc to pod uwagę, połączona dawka bromku ipratropiowego nie ma znaczącego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową.

Dystrybucja

Parametry kinetyczne opisujące rozmieszczenie ipratropium obliczono ze stężenia w osoczu po podaniu dożylnym. Obserwowany był szybki dwufazowy spadek stężenia w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosiła w przybliżeniu 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Lek w niewielkim stopniu (mniej niż 20%) wiąże się z białkami osocza. Badania niekliniczne przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że ipratropium jako amina czwartorzędowa nie przenika przez barierę krew-mózg.

Wiązanie głównych metabolitów w moczu z receptorem muskarynowym jest znikome, a metabolity należy uznać za nieaktywne.

Metabolizm

Po podaniu dożylnym około 60% dawki jest metabolizowane, prawdopodobnie głównie w wątrobie przez utlenianie.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1,6 godziny. Ipratropium wykazuje klirens całkowity wynoszący 2,3 l/min i klirens nerkowy 0,9 l/min.

W badaniu opartym na pomiarze wydalania substancji całkowite wydalanie nerkowe (6 dni) radioaktywności związanej z lekiem (w tym związek macierzysty i wszystkie metabolity) wynosiło 9,3% po podaniu doustnym i 3,2% po podaniu wziewnym. Całkowita radioaktywność wydalana z kałem wynosiła 88,5% po podaniu doustnym i 69,4% po podaniu wziewnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

W badaniach toksyczności dawek pojedynczych przeprowadzonych dla bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu w proporcji 1/2,5 (bromek ipratropiowy/bromowodorek fenoterolu) na myszach i szczurach po podaniu doustnym, dożylnym i wziewnym wykazano niski wskaźnik toksyczności ostrej. W porównaniu do pojedynczych składników, wartości LD_{50} dla skojarzenia były determinowane w większym stopniu przez bromek ipratropiowy niż przez bromowodorek fenoterolu i nie wskazywały na wzajemne nasilanie się działania toksycznego obu składników.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym skojarzenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu zostały przeprowadzone na szczurach (podanie doustne, podanie wziewne) i na psach (podanie dożylne, podanie wziewne) przez okres do 13 tygodni. Zaobserwowano jedynie niewielkie działanie toksyczne w stężeniach nawet kilkaset razy wyższych niż zalecane u ludzi. Zaobserwowano blizny mięśnia lewej komory serca tylko u jednego zwierzęcia w grupie najwyższej dawki (84 μ g/kg/dobę) w 4-tygodniowym badaniu z podaniem dożylnym u psów. 13-tygodniowe badanie z podaniem doustnym u szczurów oraz 13-tygodniowe badanie z podaniem wziewnym u psów nie wykazały żadnych zmian poza zmianami proporcjonalnymi dla pojedynczych substancji czynnych.

Brak danych wskazujących na synergizm działania toksycznego obu substancji stosowanych jednocześnie w porównaniu do działania poszczególnych składników. Wszystkie zaobserwowane działania niepożądane są dobrze znane dla bromowodorku fenoterolu i bromku ipratropiowego.

Toksyczny wpływ na rozród

Po podaniu wziewnym skojarzenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego. Nie wykazano również działania teratogennego po podaniu bromku ipratropiowego oraz po podaniu wziewnym bromowodorku fenoterolu. Po podaniu doustnym w dawkach >25 mg/kg/dobę (króliki) oraz >38,5 mg/kg/dobę (myszy) zanotowano wywołany działaniem bromowodorku fenoterolu wzrost występowania wad rozwojowych.

Obserwowane wady rozwojowe są uważane za typowe dla leków z grupy beta-agonistów. Płodność nie była upośledzona po podaniu doustnym u szczurów dawek do 90 mg/kg/dobę bromku ipratropiowego oraz do 40 mg/kg/dobę bromowodorku fenoterolu.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności produktu leczniczego. Testy *in vitro* i *in vivo* nie wykazały żadnego działania mutagennego zarówno bromowodorku fenoterolu, jak i bromku ipratropiowego.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości produktu leczniczego. Długotrwałe badania z zastosowaniem bromku ipratropiowego na psach i szczurach oraz badania rakotwórczości na myszach i szczurach nie wykazały ani działania guzotwórczego ani rakotwórczego. Badania nad rakotwórczością wykonane zostały dla bromowodorku fenoterolu po podaniu doustnym (myszy 18 miesięcy; szczury 24 miesiące) oraz po podaniu wziewnym (szczury 24 miesiące). Wykazano, że dawka doustna 25 mg/kg masy ciała/dobę zwiększa ryzyko rozwoju mięśniaków gładkokomórkowych macicy ze zmienną aktywnością mitotyczną u myszy oraz mięśniaków gładkokomórkowych krezki jajnika u szczurów. Jest to spowodowane miejscowym działaniem beta-adrenergicznym na mięśnie gładkie macicy u myszy i szczurów. Biorąc pod uwagę obecny poziom wiedzy, obserwacje te nie mają przełożenia na ludzi. Wszystkie inne stwierdzone nowotwory zostały uznane jako typowe rodzaje nowotworów spontanicznie występujących u tych gatunków i nie wykazywały istotnego biologicznie, zwiększonego ryzyka wynikającego ze stosowania bromowodorku fenoterolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian dwuwodny
Sodu chlorek
Kwas solny 1N
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (tekturowe pudełko) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III, umieszczona w tekturowym pudełku.
Butelka jest wyposażona w kroplomierz i zamknięta plastikową nakrętką.
Wielkość opakowania: 20 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maja 1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 grudnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO