

## 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 bromowodorku (*Fenoteroli hydrobromidum*) i 21 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego (*Ipratropii bromidum*), co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego. Pojemnik zawiera 200 dawek inhalacyjnych.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera około 13,313 mg alkoholu (etanolu) w każdym rozpyleniu.

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 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 jednoczesne leczenie przeciwzapalne kierując się obowiązującymi standardami leczenia tych chorób.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zaleca się następujące dawkowanie u dorosłych i dzieci w wieku 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*

W leczeniu astmy Berodual N powinien być stosowany jedynie doraźnie.

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.

Pacjenci powinni zostać poinstruowani odnośnie właściwego stosowania aerozolu inhalacyjnego w celu zapewnienia skuteczności terapii (patrz Sposób podawania).

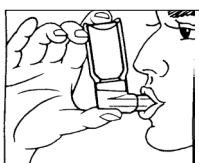
### Sposób podawania

#### **Przed pierwszym użyciem należy przestrzegać następujących zasad:**

Zdjąć kapturek ochronny i dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący.

#### **Podczas każdego użycia produktu leczniczego należy przestrzegać następujących zasad:**

1. Zdjąć kapturek ochronny. Jeżeli produkt leczniczy nie jest używany przez okres dłuższy niż 3 dni, przed kolejnym użyciem należy uaktywnić zawór dozujący poprzez jego jednorazowe naciśnięcie.
2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymając pojemnik z aerozolem w pozycji jak na Rys.1 zacisnąć wargi na ustniku. Strzałka i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.



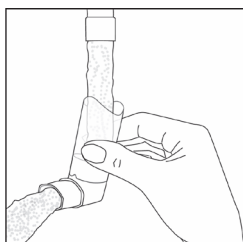
(Rys. 1)

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. Powtórzyć te same czynności przy drugiej inhalacji.
5. Po użyciu ponownie założyć kapturek ochronny.

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. Należy jednak wymienić inhalator na nowy, gdyż dalsze jego stosowanie może nie zapewnić dostarczenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego.

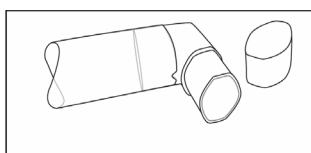
Zawartość aerozolu w pojemniku można oszacować w następujący sposób: potrząsanie pojemnikiem wskaże, czy w pojemniku pozostał jeszcze roztwór.

Ustnik inhalatora należy myć przynajmniej raz w tygodniu. Ważne jest, aby utrzymywać ustnik inhalatora w czystości, by mieć pewność, że lek nie odkłada się na ściankach ustnika i nie zablokuje on użycia inhalatora. Przed umyciem ustnika należy najpierw zdjąć kapturek ochronny i usunąć pojemnik z lekiem z inhalatora. Ustnik należy przepłukać ciepłą wodą aż do momentu usunięcia wszystkich widocznych zanieczyszczeń.



(Rys. 2)

Po umyciu wstrząsnąć ustnikiem i pozostawić na powietrzu do wyschnięcia. **Nie używać** jakichkolwiek urządzeń suszących. Kiedy ustnik inhalatora jest suchy, należy z powrotem umieścić w inhalatorze pojemnik z lekiem i kapturek ochronny.



(Rys. 3)

#### UWAGA:

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

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

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

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Nadwrażliwość*

Po zastosowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić 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 N może wywołać mogący zagrażać życiu paradoksalny skurcz oskrzeli. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego Berodual N 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 beta<sub>2</sub>-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.

#### *Działania ogólnoustrojowe*

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, 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 N, 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 N, 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 agonistów receptora beta<sub>2</sub> może wywoływać potencjalnie groźną hipokaliemię (patrz również punkt 4.9).

#### *Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego*

Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na wystąpienie 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 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 beta<sub>2</sub> (np. produktu leczniczego Berodual N) 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, ciągłe zwiększanie dawek produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora beta<sub>2</sub> (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 przeciwwzapalną kortykosteroidami wziewnymi, by zapobiec zagrażającemu życiu pogorszeniu kontroli nad chorobą.

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

Ten produkt leczniczy zawiera około 13,313 mg alkoholu (etanolu) w każdym rozpyleniu. Ilość alkoholu w każdym rozpyleniu tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

Hipokaliemia wywołana podawaniem agonistów receptora beta<sub>2</sub>, 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 beta<sub>2</sub> w przypadku pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą nasilać działanie agonistów receptorów beta-adrenergicznych.

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane niekliniczne 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 trymestrze.

Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że fenoterol hamuje czynność skurczową macicy.

#### Karmienie piersią

Badania niekliniczne wykazały, że bromowoderek 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.

#### Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla jednoczesnego stosowania bromku ipratropium i bromowodoru fenoterolu, ani dla żadnego z dwóch związków. Badania niekliniczne przeprowadzone dla poszczególnych składników bromku ipratropiowego i bromowodoru 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 produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy jednak poinformować, że podczas leczenia produktem leczniczym Berodual N mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, drżenie, 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 przeciwoholinergicznym i beta-adrenergicznym produktu leczniczego Berodual N. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych produkt leczniczy Berodual N może wywoływać miejscowe podrażnienie. Działania niepożądane produktu leczniczego zostały zidentyfikowane na podstawie danych uzyskanych podczas badań klinicznych i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podczas stosowania produktu leczniczego po dopuszczeniu do obrotu.

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

Częstość zgodnie z konwencją MedDRA:

bardzo często  $\geq 1/10$ ;

często  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ;

niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ;

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

bardzo rzadko  $<1/10\ 000$ ;

częstość nieznaną – 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

*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 N. 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, fax: +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 bromowodorku fenoterolu. Potencjalne objawy przedawkowania w następstwie nadmiernej stymulacji beta-adrenergicznej obejmują w szczególności: tachykardię, kołatanie serca, drżenie, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, bóle wieńcowe, 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 N.

Potencjalne objawy przedawkowania bromku ipratropiowego (takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji) są łagodne, ponieważ biodostępność ogólnoustrojowa wziewnego ipratropium jest bardzo mała.

### *Leczenie*

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

Podawanie środków uspokajających, w ciężkich przypadkach intensywna terapia.

Jako specyficzne antidota można zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, najlepiej beta-<sub>1</sub> selektywne, pamiętając jednak o możliwym zmniejszeniu drożności oskrzeli i o szczególnie ostrożnym dostosowaniu dawki u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, by nie doprowadzić do 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 N zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy, o działaniu antycholinergicznym i bromowodorek fenoterolu pobudzający receptory beta-adrenergiczne.

Bromek ipratropiowy jest czwartorzędową solą amoniową o właściwościach antycholinergicznymi (parasympatykolitycznymi). Z badań przedklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholino - neuroprzekaźnika uwalnianego z nerwu błędnego - hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Środki antycholinergiczne zapobiegają wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia Ca<sup>++</sup> spowodowanego oddziaływaniem acetylocholino na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli. Uwalnianie Ca<sup>++</sup> odbywa się za pośrednictwem układu drugiego przekaźnika, który składa się z trójfosforanu inozytolu (IP<sub>3</sub>) oraz diacyloglicerolu (DAG).

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

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 beta<sub>2</sub>. W większych dawkach pobudza również receptory beta<sub>1</sub>. Zajęcie receptorów β<sub>2</sub> aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białko G<sub>s</sub>. Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy



lekki 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 alergenu (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, glikogenolizę, hiperglikemię i hipokaliemię. Ta ostatnia spowodowana jest zwiększonym wychwytem jonów  $K^+$  głównie przez mięśnie szkieletowe. Efekt oddziaływania beta-adrenergicznego na serce, taki jak przyspieszenie rytmu serca i zwiększona kurczliwość, jest spowodowany przez działanie fenoterolu na naczynia, stymulację receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych serca, a w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne, stymulację receptorów  $\beta_1$ . Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów beta obserwowano 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 za pomocą nebulizatorów (roztwór do nebulizacji) może być większe niż podczas stosowania zalecanych dawek leku z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem. Znaczenie kliniczne tego faktu nie zostało ustalone. Drżenia mięśniowe są jednym z częstszych obserwowanych skutków działania leków pobudzających receptory beta-adrenergiczne. Na działanie ogólnoustrojowe beta-agonistów może rozwijać się tolerancja. Nie dotyczy to oddziaływania na mięśniówkę gładką 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 beta-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 jego skład substancji czynnych: ipratropium i fenoterolu. Dwa badania (jedno z udziałem pacjentów z astmą oskrzelową i jedno z udziałem pacjentów z POChP) wykazały, że fenoterol (100  $\mu$ g) podany jednocześnie z bromkiem ipratropium (40  $\mu$ g) przy pomocy inhalatora typu pMDI jest równie skuteczny jak fenoterol w podwójnej dawce (200  $\mu$ g) podawany bez ipratropium. Jedno z tych badań wykazało lepszą tolerancję jednoczesnego podania fenoterolu z bromkiem ipratropium niż fenoterolu podanego w podwójnej dawce.

Produkt leczniczy Berodual N jest skuteczny w krótkim czasie po podaniu, dlatego jest odpowiednim produktem leczniczym do stosowania również w ostrych napadach skurczu oskrzeli.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Efekt terapeutyczny produktu leczniczego Berodual N jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Czas występowania działania terapeutycznego - rozszerzenia oskrzeli, nie jest zależny więc od stężenia substancji czynnych w osoczu.

Dostępność leku podanego wziewnie jest zależna od składu produktu, techniki inhalacji i urządzenia. Zazwyczaj około 10-30% dawki jest deponowana w płucach, podczas gdy pozostała część dostarczonej dawki osadza się na ustniku, w jamie ustnej, górnej części dróg oddechowych (części ustnej gardła). 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 zależy od biodostępności części dawki, która została połknięta i części dawki wchłoniętej w płucach.

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 około 18,7% u osób zdrowych i 7-11% u pacjentów z astmą. 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% leku wiąże się z białkami osocza. W tym modelu trójkompartimentowym pozorna objętość dystrybucji fenoterolu w stanie stacjonarym ( $V_{dss}$ ) 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 Berodual N, aerozol do inhalacji, roztwór około 1% dawki jest wydalane w postaci wolnego fenoterolu w 24-godzinnej zbiorce moczu. 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 trójkompartimentowym, 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 produktu leczniczego Berodual N aerozol inhalacyjny, roztwór. W oparciu o te dane ogólną 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 stacjonarym ( $V_{dss}$ ) wynosiła w przybliżeniu 176 l ( $\approx 2,4$  l/kg). Lek w niewielkim stopniu (mniej niż 20%) wiąże się z białkami osocza. Badania przedkliniczne 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) wyniosło 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**

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<sub>50</sub> 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.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym skojarzenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu zostały przeprowadzone na szczurach (podanie doustne, podanie wziewne) i na psach (podanie dożylnie, 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 µg/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.

Po podaniu wziewnym skojarzenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogenne. Nie wykazano również działania teratogenne 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.

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

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości produktu leczniczego. Długotrwałe badania z zastosowaniem bromku ipratropiowego 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**

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 podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.  
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 zawierający 200 dawek inhalacyjnych.

### **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 9178

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2014 r.

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