

2008 -11- 13



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berodual (0,5 mg + 0,25mg)/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 bromowodoru

0,25 mg ipratropiowego bromku jednowodnego

Substancja pomocnicza: benzalkoniowy chlorek 0,1 mg/ml

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 schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych: astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych wymagań pacjenta, w trakcie leczenia pacjenci powinni znajdować się pod kontrolą lekarza. Jeżeli nie zalecono inaczej, stosuje się następujące dawkowanie:

Dorośli (również pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 14 lat:

Leczenie ostrych napadów astmy:

1 ml (20 kropli produktu leczniczego) jest zazwyczaj dawką wystarczającą do uzyskania natychmiastowego ustąpienia objawów o łagodnym i średnim nasileniu.

W ciężkich przypadkach mogą być konieczne dawki większe – do 2,5 ml (50 kropli).

W szczególnie ciężkich przypadkach można podawać pod kontrolą lekarza dawki do 4 ml (80 kropli).

Leczenie okresowe i długotrwałe:

Jeżeli wymagane jest wielokrotne dawkowanie, zaleca się 1 do 2 ml roztworu na każde podanie (od 20 do 40 kropli) do 4 razy na dobę.

W przypadkach umiarkowanego skurczu oskrzeli lub w przypadku wentylacji sztucznej zaleca się mniejsze dawki do 0,5 ml (10 kropli).

Dzieci w wieku od 6 do 14 lat:

Leczenie ostrych napadów astmy:

0,5 - 1 ml (10 do 20 kropli) jest zazwyczaj dawką wystarczającą do uzyskania natychmiastowego ustąpienia objawów.

W ciężkich przypadkach mogą być konieczne dawki większe – do 2 ml (do 40 kropli).

W szczególnie ciężkich przypadkach można podawać, tylko pod kontrolą lekarza, dawki do 3 ml (do 60 kropli).

Leczenie okresowe i długotrwałe:

Jeśli wymagane są wielokrotne dawki w ciągu doby, zaleca się:

0,5 - 1 ml na każde podanie (10 do 20 kropli) do 4 razy na dobę.

W przypadku umiarkowanego skurczu oskrzeli lub w przypadku wentylacji sztucznej zaleca się mniejsze dawki – 0,5 ml (10 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 i 50 mikrogramów bromowodorku fenoterolu na 1 kilogram masy ciała na dawkę maksymalnie do 0,5 ml (do 10 kropli) do 3 razy na dobę.

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

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki.

Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do objętości 3 do 4 ml i inhalować do momentu całkowitego zużycia roztworu.

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.

Dawkowanie może zależeć od sposobu inhalacji i typu nebulizatora. Czas inhalacji może być regulowany objętością roztworu.

Produkt leczniczy może być stosowany za pomocą różnych dostępnych na rynku nebulizatorów pneumatycznych. 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.

Jeśli konieczne, inhalacje dawki można powtarzać z przerwami co najmniej 4-godzinnymi.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na bromowodorek fenoterolu, substancje atropinopodobne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie długotrwałe:

- u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o przebiegu łagodnym, bardziej wskazane jest podawanie preparatu doraźnie 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.

W przypadku pogarszającej się drożności oskrzeli, ciągle zwiększanie dawek preparatów zawierających substancje z grupy β_2 -agonistów (takich jak produkt leczniczy Berodual) zalecanych powyżej i stosowanie ich przez dłuższy okres jest niewskazane i ryzykowne; wskazuje na utratę kontroli nad przebiegiem procesu chorobowego. W takim przypadku należy zweryfikować schemat leczenia, zwracając szczególną uwagę na zasadność terapii skojarzonej lekami przeciwzapalnymi – steroidami wziewnymi.

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

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, nadczynność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy.

Stosowanie β_2 -mimetyków może wywoływać potencjalnie ciężką hipokaliemię.

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 przesączenia.

Notowano pojedyncze przypadki następujących zaburzeń po dostaniu się do oka aerozolu zawierającego bromek ipratropiowy lub bromek ipratropiowy w skojarzeniu z β_2 -mimetykiem: rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra z wąskim kątem przesączenia, 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 przesączenia. 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.

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, takie jak: rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, obrzęk nosogardzieli i anafilaksja.

Produkt leczniczy zawiera chlorek benzalkoniowy w ilości 0,1 mg/ml. Produkt leczniczy może powodować skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki β -adrenergiczne, przeciwocholinergiczne, pochodne ksantynowe (np. teofilina) mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela. Równoczesne podawanie innych β -mimetyków, ogólnie działających leków przeciwocholinergicznych, pochodnych ksantynowych, może zwiększać działania niepożądane.

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

Hipokalemia wywołana podawaniem β -mimetyków, może ulec nasileniu po jednoczesnym leczeniu pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami lub lekami moczopędnymi. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z silnym skurczem oskrzeli.

Hipokalemia może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych preparatami digoksyny.

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 β_2 -mimetyków u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą nasilać działanie β_2 -mimetyków.

Inhalacja halogenowych środków do znieczulenia ogólnego, takich jak: halotan, trójchloroetylen i enfluran może nasilać działanie β_2 -mimetyków na układ sercowo-naczyniowy.

4.6 Cięża i laktacja

Dane przedkliniczne i dostępne badania kliniczne nie dostarczyły dowodów niekorzystnego oddziaływania fenoterolu lub ipratropium w okresie ciąży.

Jednakże nie należy stosować produktu leczniczego w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że spodziewane korzyści terapeutyczne przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że fenoterol hamuje czynność skurczową macicy.

Badania przedkliniczne 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 wydziela się do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi produktu leczniczego są: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy i drżenia mięśni szkieletowych. Może wystąpić przyspieszenie czynności serca i kołatanie serca.

Notowano również przemijające działania niepożądane w postaci zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego (np. wymioty, zaparcia, biegunka) oraz zatrzymania moczu

Mogą wystąpić objawy oczne, w tym zaburzenia akomodacji i jaskra (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Opisano przypadki reakcji skórnych lub reakcje typu alergicznego takie jak: wysypka, obrzęk naczynioruchowy języka, warg i twarzy, pokrzywka, skurcz krtani i reakcje anafilaktyczne.

Stosowanie leków z grupy β_2 -agonistów może wywoływać potencjalnie ciężką hipokaliemię.

Podobnie jak inne preparaty zawierające β -mimetyki, produkt leczniczy, może powodować nudności, wymioty, nadmierne pocenie, osłabienie, bóle i skurcze mięśni.

Zaobserwowano przypadki obniżenia ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi. Mogą wystąpić arytmie (szczególnie po zastosowaniu dużych dawek), migotanie przedsionków i częstoskurcz nadkomorowy.

Opisano pojedyncze przypadki zmian w psychice w następstwie wziewnej terapii lekami β -agonistycznymi.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych wziewnie, może wystąpić kaszel, miejscowe podrażnienie (takie jak zapalenie gardła, podrażnienie gardła) i skurcz oskrzeli wywołany przez inhalację.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania związane są głównie z działaniem fenoterolu.

Objawy przedawkowania w następstwie nadmiernej stymulacji β -adrenergicznej to: zaczerwienienie twarzy, tachykardia, przyspieszenie tętna, kołatanie serca, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bóle dławicowe, zaburzenia rytmu serca, drżenie.

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

Leczenie

Podawanie leków 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 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 i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03AK03

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

Bromek ipratropiowy jest czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwcholinergicznymi (parasympatykolitycznymi).

Z badań przedklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholino – neuroprzekaźnika uwalnianego z nerwu błędnego – hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwcholinergiczne zapobiegają wzrostowi stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w następstwie oddziaływania acetylocholino na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

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

W kontrolowanych trwających do 90 dni badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli towarzyszącym przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma) uzyskano znaczącą poprawę czynności płuc (zwiększenie FEV₁ i FEF_{25-75%} o 15% lub 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 do 90 dni badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli związanych z astmą oskrzelową uzyskano znaczącą poprawę czynności płuc (wzrost FEV₁ o 15% lub 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 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 kinezę 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, metacholino, 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 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⁺ 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 zmiany te były nieznaczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Drżenia mięśniowe są 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.

W badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność fenoterolu w zapobieganiu skurczom oskrzeli w wyniku działania różnorodnych bodźców, takich jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze, kontakt z alergenem.

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 podwójnej dawce podawany bez ipratropium, lecz lepiej tolerowany.

W odpowiednio dostosowanych badaniach u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wykazano większą skuteczność preparatu w porównaniu ze skutecznością wchodzących w jego skład ipratropium i fenoterolu.

W ostrych napadach astmy skojarzenie fenoterolu i ipratropium jest skuteczne bezpośrednio po podaniu i zaobserwowano większą skuteczność niż po zastosowaniu każdego z nich osobno.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu preparatu drogą wziewną przez urządzenie dozujące, do dróg oddechowych dostaje się około 16% dawki leku. Reszta zostaje połknięta.

Substancje czynne preparatu (bromowoderek fenoterolu i bromek ipratropiowy) są bardzo szybko wchłaniane z dróg oddechowych. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są zaledwie 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.

Bromowoderek fenoterolu

Połknięta część leku 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 około 3 godziny. Fenoterol i jego metabolity są szybko wydalane przez nerki (klirens nerkowy: 267 ml/min). Około 40% dawki leku wiąże się z białkami osocza. Niezmetabolizowany fenoterol może wolno przenikać przez łożysko oraz do mleka matki.

Bromek ipratropiowy

Całkowita biodostępność preparatu po podaniu doustnym jest mała (ok. 2%). W następstwie dożylnego podania ipratropium obserwowany jest szybki dwufazowy spadek jego stężenia w osoczu. Okres półtrwania fazy końcowej wynosi około 1,6 godziny. Klirens substancji czynnej wynosi 2,3 l/min. 40% tej wartości stanowi eliminacja przez nerki (0,91 l/min), a 60% eliminacja przez wątrobę. Główne metabolity stwierdzone w moczu wykazywały słabe powinowactwo do receptora muskarynowego. 46% dawki podanej dożylnie wydalą się przez nerki, 4,4%-13,1% dawki podanej wziewnie w postaci inhalacji jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Wiązanie leku z białkami osocza jest minimalne (poniżej 20%). Jon ipratropium nie przenika przez barierę krew-mózg. Nie ma danych dotyczących przenikania przez barierę łożyska.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach produktu leczniczego (w proporcji bromek ipratropiowy: bromowodorek fenoterolu 1:2,5) dotyczących ostrej toksyczności przeprowadzonych na myszach i szczurach z uwzględnieniem doustnej, dożylniej i wziewnej drogi podania, wartości LD₅₀ wykazały mały wskaźnik toksyczności. Wartości te były determinowane raczej przez bromek ipratropiowy niż przez bromowodorek fenoterolu i nie wskazywały na możliwość wzajemnego wzmaganie działania tych składników preparatu.

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 większych niż stężenia występujące po dawkach zalecanych u ludzi. Jedynie u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej największe dawki dożylne (84 µg/kg/dobę) zauważono blizny w obrębie mięśnia lewej komory serca.

13-tygodniowe badania na szczurach otrzymujących produkt leczniczy doustnie i na psach (rasy beagle) otrzymujących preparat wziewnie nie wykazały żadnych zmian toksycznych poza typowymi dla poszczególnych składników preparatu.

Wszystkie zaobserwowane działania toksyczne preparatu 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 wykazano żadnych zmian teratogennych u szczurów i królików po wziewnym podaniu produktu leczniczego. Nie wykazano także żadnych zmian teratogennych 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 ani bromowodorku fenoterolu, ani bromku ipratropiowego.

Pomijając badania karcynogenności, dwuletnie badania, w których stosowano inhalację bromowodorku fenoterolu w dawkach do 2 mg/kg/dobę u szczurów i podawano doustnie bromek ipratropiowy w dawkach do 6 mg/kg/dobę myszom i szczurom, nie wykazały zmian patologicznych.

Po podaniu doustnym bardzo dużych dawek bromowodorku 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, że guzy podobnego typu powstają w trakcie leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Kwas solny 1 N (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie znane

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

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.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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 NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1019

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

31.05.1990 r./ 22.04.1999 r./ 24.06.2004 r./ 12.05.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-10