

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipratropium + Fenoterol Farmak, (0,5 mg + 1,25 mg)/4 ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 4 ml zawiera bromek ipratropiowy w ilości odpowiadającej 0,5 mg ipratropiowego bromku bezwodnego, co odpowiada 0,125 mg/ml oraz 1,25 mg fenoterolu bromowodorku, co odpowiada 0,3125 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji

Klarowna, bezbarwna ciecz

pH: 3,0 – 4,0

Osmolalność: 260 – 330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ipratropium + Fenoterol Farmak jest wskazany do stosowania w leczeniu skurczu oskrzeli związanego z ostrym nasileniem astmy lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone pod kontrolą lekarza, np. w warunkach szpitalnych. Leczenie w warunkach domowych można przeprowadzić w wyjątkowych przypadkach (u pacjentów z ciężkimi objawami lub u doświadczonych pacjentów wymagających wyższych dawek) po konsultacji z doświadczonym lekarzem, kiedy mała dawka szybko działającego beta-agonisty rozszerzającego oskrzela nie jest wystarczająca do złagodzenia objawów.

Zalecane dawkowanie:

Ostre napady skurczu oskrzeli

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

- W większości przypadków wystarczy podanie wziewne jednej dawki (zawartość 1 pojemnika jednodawkowego), aby złagodzić skurcz.
- W bardzo ciężkich przypadkach może być potrzebne podanie wziewne drugiej dawki w celu złagodzenia objawów. Jeśli napad skurczu nie zostanie złagodzony przez podanie wziewne 2 dawek, konieczne może być podanie kolejnych dawek. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na słabe ogólnoustrojowe wchłanianie substancji czynnych przez inhalację.

Dzieci

- Młodzież w wieku powyżej 12 lat: patrz "Dorośli"
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat: nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Podawanie należy przerwać po osiągnięciu wystarczającego złagodzenia objawów.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem produktu leczniczego

Pacjenci ze skłonnością do jaskry wymagają ochrony oczu (patrz punkt 4.4).

- Każdy pojemnik jest gotowy do użycia i nie wymaga rozcieńczania.
 - Roztwór leku przeznaczony jest wyłącznie do podania wziewnego i nie należy go wstrzykiwać ani podawać pozajelitowo.
 - Produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak roztwór do nebulizacji podaje się w pojedynczych dawkach przy użyciu nebulizatora lub respiratora z przerywanym ciśnieniem dodatnim.
 - Dawka dostarczana do płuc i ilość leku wchłonięta do krążenia systemowego może zależeć od typu nebulizatora i może być wyższa niż w przypadku podania zalecanych dawek za pomocą inhalatora, który wytwarza aerozol.
 - Roztwór można również podawać za pomocą tlenowej instalacji ściennej, stosując przepływ 6-8 L/min.
1. Przygotować nebulizator do użycia zgodnie z zaleceniami producenta lub pracownika ochrony zdrowia.
 2. Otworzyć pojedynczą dawkę przez przekręcenie górnej części.
 3. Wlać zawartość pojemnika do komory nebulizatora.
 4. Użyć nebulizatora zgodnie z instrukcją.
 5. Po nebulizacji wyłączyć pozostały roztwór i umyć nebulizator.

Opakowania zawierające pojedyncze dawki leku nie zawierają środków konserwujących, dlatego ważne jest, aby zużyć zawartość ampułki natychmiast po otwarciu w celu uniknięcia zanieczyszczenia drobnoustrojami oraz używać nowej ampułki do każdej nowej nebulizacji. Częściowo zużyte opakowania leku należy wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne aminy sympatykomimetyczne, atropinę lub jej pochodne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z kardiomiopatią przerostową obturacyjną lub tachyarytmią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, takie jak rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, obrzęk jamy ustnej i gardła oraz anafilaksja (patrz punkt 4.8).

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych drogą wziewną, produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak może wywołać mogący zagrażać życiu paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak i wdrożyć alternatywną terapię.

Zaburzenia widzenia

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak u pacjentów, u których stwierdzono predyspozycję do jaskry z zamkniętym 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 zamkniętym kątem przesączania, ból oka.

Ból oka, niewyraźne widzenie, widzenie halo (obwódki) lub kolorowe widzenie współistniejące z zaczerwienieniem oczu w następstwie przekrwienia spojówki i obrzęku rogówki mogą być objawami ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć opinii specjalisty.

Pacjenci powinni być poinformowani o właściwym stosowaniu produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby aerozol nie dostał się do oka.

Zaleca się rozpylanie roztworu przez ustnik. Jeśli zamiast tego używana jest maska, należy ją starannie dopasować i wyregulować. Pacjenci, którzy mogą być podatni na jaskrę, powinni zostać poinformowani o konieczności starannej ochrony oczu.

Działania ogólnoustrojowe

W wymienionych poniżej schorzeniach, produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak, szczególnie gdy jest stosowany w dawkach większych niż zalecane, może być stosowany jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu stosunku korzyści do ryzyka: nadczynność tarczycy, niedostatecznie kontrolowana cukrzyca (patrz poniżej oraz punkt 4.8), guz chromochłonny nadnerczy, ostatnio przeżyty zawał mięśnia sercowego, choroby serca lub naczyń krwionośnych, istniejące zaburzenia odpływu z dróg moczowych (np. przerost gruczołu krokowego lub zwężenie szyi pęcherza moczowego).

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fenoterolu u pacjentów z cukrzycą. Beta₂-agoniści mogą wywoływać hiperglikemię, dlatego pacjentom z cukrzycą leczonym fenoterolem należy początkowo zalecić częstsze oznaczanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Tyreotoksykoza

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fenoterolu u pacjentów z tyreotoksykozą. Stosowanie fenoterolu u pacjentów z tyreotoksykozą może powodować nasilenie działania na serce (kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca) (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po zastosowaniu leków sympatykomimetycznych, w tym produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak, mogą wystąpić objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane literaturowe dotyczące występowania rzadkich przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego i zaburzeń rytmu serca, związanego ze stosowaniem agonistów receptorów beta-adrenergicznych. Pacjenci z ciężką chorobą serca (np. chorobą niedokrwinną serca, arytmia lub ciężką niewydolnością serca), którzy otrzymują produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak, 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 punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na występowanie zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego podczas stosowania wziewnych leków przeciwwcholinergiczych.

Duszność

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności, pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów z astmą oskrzelową ciągle zwiększanie dawek produktów zawierających substancje z grupy beta₂-agonistów 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 produktów zawierających substancje z grupy beta₂-agonistów powyżej zalecanych i stosowanie ich przez dłuższy okres jest niewskazane i prawdopodobnie ryzykowne. W takim przypadku należy zweryfikować schemat leczenia, zwracając szczególną uwagę na terapię przeciwzapalną kortykosteroidami wziewnymi, aby zapobiec pogorszeniu kontroli nad chorobą, które może zagrażać życiu.

Jednoczesne stosowanie innych sympatykomimetyków

Inne sympatykomimetyki mogą być stosowane z produktem leczniczym

Ipratropium + Fenoterol Farmak wyłącznie pod kontrolą lekarza (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na pojemnik z polietylenu (4 ml), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwwcholinergiczne

Nie badano przewlekłego, jednoczesnego podawania produktu leczniczego

Ipratropium + Fenoterol Farmak z innymi lekami przeciwwcholinergicznymi. Dlatego nie zaleca się długotrwałego jednoczesnego podawania produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak z innymi lekami przeciwwcholinergicznymi.

Leki wydłużające odstępowanie QT

Leki takie jak chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą wpływać na wydłużenie odstępu QT i zwiększenie ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Leki sympatykomimetyczne lub antycholinergiczne

Jednoczesne stosowanie innych leków sympatykomimetycznych lub antycholinergiczych może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak.

Jednoczesne stosowanie fenoterolu i teofiliny może prowadzić do wzajemnego nasilenia i zwiększenia częstości występowania zaburzeń rytmu serca. Połączenie fenoterolu z substancjami wzmacniającymi działanie sympatykomimetyczne, takimi jak L-DOPA, L-tyroksyna, oksytocyna lub alkohol, może mieć wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Leki beta-adrenolityczne

Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych może prowadzić do potencjalnie poważnego zmniejszenia rozszerzenia oskrzeli, a tym samym do osłabienia lub zniwelowania działania produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak. Może to prowadzić do ciężkiego ataku astmy u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Leki beta-adrenolityczne mogą

powodować ciężkie zwężenie oskrzeli u pacjentów z astmą. Dlatego produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak powinien być przepisywany tylko w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi (w tym kroplami do oczu) po uprzedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Pochodne ksantyny, kortykosteroidy i leki moczopędne

Hipokaliemia wywołana podawaniem beta₂-agonistów, 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.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania beta₂-agonistów u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą nasilać działanie beta₂-agonistów. Należy zachować ostrożność do 14 dni po zastosowaniu inhibitorów MAO.

Środki znieczulające, zawierające halogenowane węglowodory

Stosowanie wziewnych środków znieczulających, zawierających halogenowane węglowodory, takich jak halotan, trichloroetylen i enfluran, może zwiększać podatność na działania niepożądane beta₂-agonistów ze strony układu krążenia. Produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak nie powinien być podawany na mniej niż 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia środkami zawierającymi halogenowane węglowodory.

Cyzapryd

Wpływ cyzaprydu na perystaltykę przewodu pokarmowego może być zmniejszony przy jednoczesnym podawaniu produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania fenoterolu lub ipratropium w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Należy wziąć pod uwagę potencjał beta-2-agonistów w hamowaniu czynności skurczowej macicy. Stosowanie beta-2-sympatykomimetyków pod koniec ciąży może powodować negatywne skutki u noworodka (drżenie, tachykardia, wahania stężenia glukozy we krwi, hipokaliemia).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Ipratropium + Fenoterol Farmak w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania przedkliniczne wykazały, że bromowoderek fenoterolu przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu bromowodoru fenoterolu na organizm noworodków/niemowląt.

Nie wiadomo, czy ipratropium przenika do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się przenikania ipratropium do organizmu dziecka w znaczącej ilości, szczególnie gdy lek jest stosowany w postaci aerozolu. Jednakże, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Ipratropium + Fenoterol Farmak biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia Ipratropium + Fenoterol Farmak dla matki.

Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla jednoczesnego stosowania bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu, ani dla żadnego z dwóch związków. Badania przedkliniczne przeprowadzone dla poszczególnych substancji - 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 obsługiwanie maszyn.

Jednakże, pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia produktem leczniczym Ipratropium + Fenoterol Farmak 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 Ipratropium + Fenoterol Farmak. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak 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 ból głowy, kaszel, suchość w jamie ustnej, wymioty, nudności i zawroty głowy, drżenie mięśni, zapalenie gardła, dysfonia, tachykardia, kołatanie serca, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi oraz nerwowość.

Działania niepożądane zostały wymienione ze względu na częstość występowania zgodnie z następującą klasyfikacją:

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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje skórne lub alergiczne (nadwrażliwość)*, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, skurcz krtani i reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia*
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Przypadki zmian psychicznych, pobudzenie
	Niezbyt często	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, lekkie drżenie mięśni szkieletowych, zawroty głowy
	Częstość nieznana	Nadpobudliwość
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia akomodacji*, jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwiększone ciśnienie śródgałkowe *, rozszerzenie źrenic*, niewyraźne widzenie*, ból oka*, obrzęk rogówki*, przekrwienie spojówek*, widzenie halo (obwódki)*. Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia serca	Rzadko	Migotanie przedsionków, arytmie, częstoskurcz nadkomorowy*, niedokrwienie mięśnia sercowego*
	Niezbyt często	Częstoskurcz, zwiększona częstość akcji serca, kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Niezbyt często	Zapalenie gardła, dysfonia
	Rzadko	Skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła, obrzęk gardła, skurcz krtani*, paradoksalny skurcz oskrzeli*, suchość w gardle*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, obrzęk jamy ustnej*, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, zaparcia* i biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Nadmierna potliwość*, pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Bóle mięśni, osłabienie i skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zatrzymanie moczu
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększone ciśnienie skurczowe krwi
	Niezbyt często	Zmniejszone ciśnienie rozkurczowe krwi

*Działanie niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w żadnym z badań klinicznych produktu leczniczego zawierającego ipratropium oraz fenoterol. Ocena częstości jest oparta na górnej granicy 95% przedziału ufności, obliczonego na podstawie całkowitej liczby pacjentów leczonych w badaniach klinicznych i analizach.

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 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

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. Spodziewanymi objawami przedawkowania są te, wynikające z nadmiernego pobudzenia beta-2 mimetycznego, z których najczęstsze to: 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 Ipratropium + Fenoterol Farmak. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu.

Potencjalne objawy przedawkowania ipratropium (takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji i zwiększona częstość akcji serca) są łagodne i przejściowe, ponieważ biodostępność ogólnoustrojowa wziewnego ipratropium jest bardzo mała.

Leczenie

Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Ipratropium + Fenoterol Farmak. Należy rozważyć monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej, poziomu elektrolitów, stężenia glukozy we krwi, EKG i ciśnienia krwi.

Może być konieczne podanie leków uspokajających, a w ciężkich przypadkach 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 z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą 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 oraz leki trójskładnikowe z glikokortykoidami, kod ATC: R03AL01

Produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: ipratropium, o działaniu przeciwcholinergicznym i fenoterol, będący sympatykomimetykiem beta-2-adrenergicznym.

Produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak stanowi skojarzenie fenoterolu i ipratropium, które dzięki różnym mechanizmom działania wykazują synergistyczne działanie rozszerzające oskrzela, nie nasilając jednocześnie działań niepożądanych żadnej z substancji. W przypadku dysfunkcji oskrzeli, skojarzenie dwóch substancji o uzupełniającym działaniu rozszerzającym oskrzela jest skuteczne u większej liczby pacjentów, u których odpowiedź na jedną lub drugą substancję (beta-2-mimetyczną lub antycholinergiczną) była niewystarczająca.

Ze względu na szybkie działanie produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak może być stosowany w ostrych napadach skurczu oskrzeli.

Bromek ipratropiowy

Ipratropium jest czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwcholinergicznymi (parasympatykolitycznymi). Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji ipratropium jest głównie wynikiem działania miejscowego, a nie efektem działania ogólnoustrojowego. Leki przeciwcholinergiczne zapobiegają wzrostowi stężenia wewnątrzkomórkowego Ca⁺⁺ w następstwie oddziaływania acetylocholin na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli. Uwalnianie Ca⁺⁺ odbywa się za pośrednictwem układu drugiego przekaźnika, który składa się z trójfosforanu inozytolu (IP3) oraz diacyloglicerolu (DAG).

Badania przedkliniczne i kliniczne sugerują brak niekorzystnego wpływu ipratropium na układ oddechowy, w szczególności na wydzielanie śluzu, oczyszczanie rzęskowe i wymianę gazową.

Bromowodorek fenoterolu

W dawkach terapeutycznych fenoterol jest lekiem sympatykomimetycznym, pobudzającym receptory beta₂-adrenergiczne.

W dawkach większych od dawek terapeutycznych pobudza receptory beta₁. Zastosowanie w skurczu oskrzeli opiera się na działaniu rozszerzającym oskrzela, które uzyskuje się poprzez stymulację receptorów beta₂ mięśni gładkich dróg oddechowych. Zajęcie receptorów beta₂ aktywuje cyklazę adenylową poprzez stymulatory białka G. Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich.

Bromowodorek fenoterolu rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania czynników drażniących, takich jak histamina, metacholina, zimne powietrze i alergen. W następstwie podania fenoterolu hamowaniu ulega uwalnianie z komórek tucznych mediatorów zapalnych i kurczących oskrzela.

Po podaniu fenoterolu (0,6 mg) u zwierząt zaobserwowano zwiększenie klirensu rzęskowo-śluzowego. Większe stężenia w osoczu, często osiągnięte po podaniu doustnym lub dożylnym, hamują czynność skurczową macicy.

Większe dawki wywołują również reakcje metaboliczne: lipolizę, glikogenezę, hiperglikemię i hipokaliemię.

Effekt oddziaływania beta-adrenergicznego na serce, taki jak przyspieszenie rytmu serca i zwiększona kurczliwość, jest spowodowany przez działanie fenoterolu na naczynia krwionośne, pobudzenie receptorów β_2 -adrenergicznych serca, a w dawkach większych od dawek terapeutycznych, pobudzenie receptorów β_1 .

Podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenergicznych odnotowano wydłużenie odstępu QTc. Podczas stosowania fenoterolu przy pomocy inhalatora ciśnieniowego zgłoszenia te były sporadyczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, działanie ogólnoustrojowe po podaniu fenoterolu za pomocą nebulizatora może być większe niż po zastosowaniu zalecanych dawek dla roztworów do inhalacji w fiolkach pod ciśnieniem. Znaczenie kliniczne nie zostało ustalone. Drżenie mięśni jest jednym z częściej obserwowanych skutków działania beta-agonistów. W przeciwieństwie do działania na mięśnie gładkie, może wystąpić zjawisko tolerancji względem ogólnoustrojowych efektów beta-agonistów na mięśnie szkieletowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa badania (jedno u pacjentów z astmą oskrzelową oraz drugie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) wykazały, że skojarzenie ipratropium z fenoterolem jest tak samo skuteczne jak fenoterol w podwójnej dawce podawany bez ipratropium, ale zapewnia lepszą tolerancję dawek skumulowanych.

Produkt leczniczy zawierający ipratropium z fenoterolem wykazuje większą skuteczność w porównaniu ze skutecznością każdej z wchodzących w jego skład substancji czynnych z osobna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Effekt terapeutyczny skojarzenia bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela nie zależy więc od farmakokinetyki ipratropium i fenoterolu w organizmie. Po podaniu wziewnym, w zależności od składu produktu, techniki inhalacji i urządzenia, 10-39% 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). 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 zarówno od biodostępności doustnej, jak i płucnej.

Brak dowodów, że farmakokinetyka obu substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym różni się od farmakokinetyki tych substancji stosowanych pojedynczo.

Bromowodorek fenoterolu:

Spożyta dawka jest metabolizowana głównie do pochodnych sprzężonych z siarczanami. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym jest mała (ok. 1,5%). Na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu, szacuje się, że 15% dawki dożylnej w przypadku wolnego fenoterolu i 27% dawki dożylnej w przypadku fenoterolu sprzężonego wydalone jest z moczem. Na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu, oznaczono, że 1% inhalowanej dawki wydany jest z moczem. Na podstawie tych danych całkowita biodostępność dawek wziewnych bromowodorku fenoterolu szacowana jest na 7%.

Właściwości farmakokinetyczne zostały określone na podstawie stężenia w osoczu po podaniu dożylnym. Po podaniu dożylnym krzywa stężenia leku w osoczu w czasie może być opisana modelem trójkompartamentowym, z okresem półtrwania wynoszącym około 3 godziny. W modelu

trójkompartmentowym, pozorna objętość dystrybucji fenoterolu w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosiła w przybliżeniu 189 l ($\approx 2,7$ l/kg). Około 40% dawki leku wiąże się z białkami osocza. Badania przedkliniczne przeprowadzone na szczurach wskazały, że fenoterol i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg. Dla fenoterolu klirens całkowity wynosił 1,3 l/min, a klirens nerkowy 0,27 l/min.

W badaniu opartym na pomiarze wydalania substancji, całkowite wydalanie nerkowe (2 dni) radioaktywności związanej z lekiem (w tym związek macierzysty i wszystkie metabolity) wyniosło 65% dawki po podaniu dożylnym, a całkowita radioaktywność wydalana z kałem wynosiła 14,8% dawki.

Po podaniu doustnym, całkowita radioaktywność wydalona z moczem w okresie 48 godzin wyniosła 39% dawki, a z kałem - odpowiednio 40,2% dawki.

Bromek ipratropiowy:

Całkowite wydalanie nerkowe (0-24 godz.) związku macierzystego wynosi 46% dawki dożylnej, poniżej 1% dawki doustnej i około 3-13% dawki wziewnej.

W oparciu o te dane całkowitą biodostępność doustnych i wziewnych dawek bromku ipratropiowego ocenia się odpowiednio na 2% i 7-28%. Biorąc to pod uwagę, połknięta dawka bromku ipratropiowego nie ma znaczącego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową.

Właściwości farmakokinetyczne zostały określone na podstawie 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 przedkliniczne przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że ipratropium jako amina czwartorzędowa nie przenika przez barierę krew-mózg. 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. Po podaniu dożylnym około 60% dawki jest metabolizowane, prawdopodobnie głównie w wątrobie przez utlenianie.

W badaniu opartym na pomiarze wydalania substancji, całkowite wydalanie nerkowe (6 dni) radioaktywności związanej z lekiem (w tym związek macierzysty i wszystkie metabolity) wyniosło 72,1% po podaniu dożylnym, 9,3% po podaniu doustnym i 3,2% po podaniu wziewnym. Całkowita radioaktywność wydalana z kałem wynosiła 6,3% po podaniu dożylnym, 88,5% po podaniu doustnym i 69,4% po podaniu wziewnym. W związku z tym większość radioaktywności związanej z lekiem jest wydalana przez nerki. Okres półtrwania radioaktywności związanej z lekiem (w tym związek macierzysty i wszystkie metabolity) wynosił 3,6 godziny. Wiązanie głównych metabolitów w moczu z receptorem muskarynowym jest znikome, a metabolity należy uznać za nieaktywne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Po pierwszym otwarciu torebki leczniczej z aluminiowej folii laminowanej: należy przechowywać pozostałe nieużyte pojemniki jednodawkowe w tej samej torebce leczniczej.
Należy zużyć produkt bezpośrednio po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że metoda otwierania/rozpuszczania/rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt powinien być użyty natychmiast.
Jeżeli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiada użytkownik.
Po użyciu pozostały roztwór należy natychmiast wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik jednodawkowy o pojemności 4 ml wykonany z LDPE. Paski po 5 pojemników zapakowane w torebki lecznicze z aluminiowej folii laminowanej. 2 lub 4 torebki lecznicze są zapakowane w pudełku tekturowym.
Wielkości opakowań: 10 lub 20 pojemników jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Ipratropium + Fenoterol Farmak roztwór do nebulizacji można rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO