

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml (20 kropli) roztworu do nebulizacji zawiera: 0,5 mg fenoterolu bromowodorku oraz 0,261 mg jednowodnego ipratropiowego bromku, co odpowiada 0,25 mg bezwodnego ipratropiowego bromku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, benzalkoniowy chlorek.

Każdy ml zawiera 3,6 mg sodu oraz 0,04 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli, takich jak astma oskrzelowa oraz, w szczególności, przewlekłe zapalenie oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc. U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) należy rozważyć jednoczesne leczenie przeciwzapalne kierując się obowiązującymi standardami leczenia tych chorób.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Zaleca się następujące dawkowanie:

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

Ostre napady skurczu oskrzeli

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

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

Ostre napady astmy

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

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

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

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

Sposób podawania

Roztwór do nebulizacji należy podawać wziewnie przy użyciu nebulizatorów.

Nie przyjmować doustnie.

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

Czas inhalacji może być regulowany objętością roztworu.

Produkt leczniczy Atrodil Combo może być stosowany za pomocą różnych dostępnych w obrocie nebulizatorów. Dawka dostarczana do płuc i ilość leku wchłonięta do krążenia ogólnoustrojowego może zależeć od typu nebulizatora.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych drogą wziewną, produkt leczniczy Atrodil Combo może wywołać mogący zagrażać życiu paradoksalny skurcz oskrzeli.

W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast zaprzestać stosowania

produktu leczniczego Atrodil Combo i wdrożyć alternatywną terapię.

Zaburzenia oka

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

Notowano pojedyncze przypadki następujących zaburzeń po dostaniu się do oka aerozolu zawierającego ipratropiowy bromek lub ipratropiowy bromek w połączeniu z beta₂-mimetykiem: rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra z wąskim kątem, 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. W razie wystąpienia jednego z wymienionych objawów należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć opinii specjalisty.

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

Działania ogólnoustrojowe

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

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W przypadku leków sympatykomimetycznych, w tym produktu leczniczego Atrodil Combo, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Istnieją pewne dane z badań po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego fenoterolu bromowodorek i ipratropiowy bromek 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 Atrodil Combo, powinni zostać ostrzeżeni o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli odczuwają bóle w klatce piersiowej lub inne objawy nasilenia choroby serca. Należy zwrócić uwagę na ocenę objawów, takich jak duszność i ból w klatce piersiowej, ponieważ mogą one być pochodzenia zarówno oddechowego, jak i sercowego.

Hipokaliemia

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

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

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

Duszność

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

Stosowanie długotrwale:

- u pacjentów z astmą oskrzelową produkt leczniczy Atrodil Combo powinien być stosowany jedynie doraźnie. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o przebiegu łagodnym,

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

Konieczność zwiększania dawki produktów leczniczych zawierających substancje z grupy beta₂-agonistów (takich jak produkt leczniczy Atrodil Combo) powyżej zalecanych i stosowania ich przez dłuższy czas w celu monitorowania 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 (takich jak produkt leczniczy Atrodil Combo) zalecanych powyżej i stosowanie ich przez dłuższy czas jest niewskazane i ryzykowne. W takim przypadku należy zweryfikować schemat leczenia, zwracając szczególną uwagę na terapię przeciwzapalną kortykosteroidami wziewnymi w celu zapobieżenia zagrażającemu życiu pogorszeniu kontroli nad chorobą.

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

Ostrzeżenie przed dopingiem

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 0,04 mg chlorku benzalkoniowego w każdym ml. Chlorek benzalkoniowy może powodować sapanie „(świszczący oddech)” lub zaburzenia oddechowe (skurcz oskrzeli), zwłaszcza u pacjentów z astmą.

1 ml roztworu do nebulizacji zawiera 3,6 mg sodu, co odpowiada 0,157 mmol sodu w 1 ml roztworu. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano długotrwałego, jednoczesnego podawania produktu leczniczego zawierającego fenoterolu bromowodorek i ipratropiowy bromek z innymi lekami przeciwcholinergicznymi. Dlatego nie zaleca się długotrwałego, jednoczesnego podawania produktu leczniczego Atrodil Combo z innymi lekami przeciwcholinergicznymi.

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

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

Hipokaliemia wywołana podawaniem beta-mimetyków może ulec nasileniu po jednoczesnym leczeniu pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami lub lekami moczopędnymi. Należy to wziąć pod uwagę, szczególnie u pacjentów z ciężką obturacją dróg oddechowych. Hipokaliemia może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych digoksyną. Dodatkowo niedotlenienie może pogłębiać niekorzystny wpływ zmniejszonego stężenia potasu na rytm serca. W takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane niekliniczne i dostępne badania kliniczne nie dostarczyły dowodów niekorzystnego oddziaływania fenoterolu lub ipratropium w okresie ciąży. Należy jednak zachować zwykłe środki ostrożności dotyczące stosowania leków w okresie ciąży, a szczególnie w jej pierwszym trymestrze. Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że fenoterol hamuje czynność skurczową macicy.

Karmienie piersią

Badania niekliniczne wykazały, że fenoterolu bromowoderek przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy ipratropiowy bromek przenika do mleka ludzkiego. Wydaje się mało prawdopodobne, aby ipratropiowy bromek mógł przedostać się do organizmu dziecka w znaczącej ilości, szczególnie gdy lek jest stosowany wziewnie. Jednakże, ponieważ u człowieka wiele leków przenika do mleka, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Atrotil Combo u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla jednoczesnego stosowania ipratropiowego bromku i fenoterolu bromowodoru, ani dla żadnego z dwóch związków. Badania niekliniczne przeprowadzone dla poszczególnych składników - ipratropiowego bromku i fenoterolu bromowodoru 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 zawierającego fenoterolu bromowoderek i ipratropiowy bromek na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Pacjentów należy jednak poinformować, że podczas leczenia produktem leczniczym Atrotil Combo 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. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych produkt leczniczy Atrotil Combo może wywoływać miejscowe podrażnienie.

Działania niepożądane zostały zidentyfikowane na podstawie danych uzyskanych podczas badań klinicznych i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego fenoterolu bromowoderek i ipratropiowy bromek po dopuszczeniu do obrotu.

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

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane w zależności od częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość*, reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipokaliemia*

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: nerwowość

Rzadko: pobudzenie, zaburzenia psychiczne

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: zapalenie gardła, dysfonia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, 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 zawierającego fenoterolu bromowodorek i ipratropiowy bromek. Ocena częstości jest oparta na górnej granicy 95% przedziału ufności, obliczonego na podstawie całkowitej liczby leczonych pacjentów zgodnie z wytycznymi UE dotyczącymi ChPL ($3/4968 = 0,00060$, co odpowiada "rzadko").

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel: +48 22 492 13 01

Faks: +48 22 492 13 09

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania związane są głównie z działaniem fenoterolu. Potencjalne objawy przedawkowania w następstwie nadmiernej stymulacji beta-adrenergicznej to w szczególności: tachykardia, kołatanie serca, drżenie mięśni, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, bóle dławicowe, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie twarzy. Obserwowano również kwasicę metaboliczną i hipokaliemię podczas stosowania fenoterolu w dawkach większych niż zalecane dla zatwierdzonych wskazań produktu leczniczego Atrodil Combo.

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

Leczenie

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Atrodil Combo. Należy rozważyć monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej.

Podawanie leków uspokajających, 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 chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc z powodu ryzyka wystąpienia nagłego ciężkiego skurczu oskrzeli, który może zakończyć się zgonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i ipratropiowy bromek, kod ATC: R03AL01

Produkt leczniczy Atrodil Combo zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: ipratropiowy bromek o działaniu przeciwocholinergicznym i fenoterolu bromowodorek pobudzający receptory beta-adrenergiczne.

Ipratropiowy bromek jest czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznymi (parasympatykolitycznymi). Z badań przedklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholino – neuroprzekaźnika uwalnianego z nerwu błędnego – hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwocholinergiczne zapobiegają wzrostowi stężenia wewnątrzkomórkowego Ca⁺⁺ w następstwie oddziaływania acetylocholino 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) Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji ipratropiowego bromku jest głównie wynikiem działania miejscowego, a nie efektem działania ogólnoustrojowego.

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

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

Fenoterol działa spazmolitycznie na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholiny, 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^+ głównie przez mięśnie szkieletowe. Efekt oddziaływania beta-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 beta-adrenergicznych odnotowano wydłużenie odstępu QTc. Podczas stosowania fenoterolu za pomocą inhalatora typu pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) zmiany te były nieznaczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, działanie ogólnoustrojowe po podaniu fenoterolu za pomocą nebulizatorów (roztwór do nebulizacji) może być większe niż podczas stosowania zalecanych dawek leku z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem. Drżenie mięśni jest jednym z częstszych obserwowanych skutków działania leków pobudzających receptory beta-adrenergiczne. Na działanie ogólnoustrojowe beta-agonistów może rozwijać się tolerancja. Nie dotyczy to oddziaływania na mięśnie gładkie oskrzeli.

Jednocześnie użyte dwie powyższe substancje czynne rozszerzają oskrzela poprzez oddziaływanie na farmakologicznie różne punkty uchwytu. Dwie substancje czynne mają komplementarne działanie spazmolityczne na mięśniówkę oskrzeli, co umożliwia szerokie zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach oskrzelowo-płucnych, którym towarzyszy zwężenie dróg oddechowych. Działanie komplementarne jest na tyle wyrażone, że dla uzyskania pożądanego efektu potrzeba jedynie niewielkiej ilości składnika o działaniu 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 skład substancji czynnych: ipratropium i fenoterolu. Dwa badania dotyczące reakcji na dawki skumulowane wykazały, że u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP jest równie skuteczny jak fenoterol w podwójnej dawce podawany bez ipratropium. Jedno z badań wykazało, że był lepiej tolerowany.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po podaniu wziewnym, w zależności od składu produktu, techniki inhalacji i urządzenia, 10-39% dawki jest zazwyczaj deponowane w płucach, podczas gdy pozostała część dawki dostarczonej osadza się na ustniku, w jamie ustnej i górnej części dróg oddechowych (części ustnej gardła). Podobna część dawki odkłada się w drogach oddechowych po inhalacji z użyciem aerozolu do inhalacji z HFA 134a. W szczególności, po podaniu wziewnym roztworu wodnego z użyciem inhalatora Respimat, obserwowano ponad 2-krotnie większą depozycję w płucach, w porównaniu do aerozolu wziewnego z dozownikiem. Część dawki dostarczonej do płuc jest szybko wchłaniana do krążenia ogólnoustrojowego (w ciągu kilku minut). Część dawki osadzonej w części ustnej gardła jest powoli połykana i przechodzi przez przewód pokarmowy. Dlatego ekspozycja ogólnoustrojowa jest funkcją zarówno biodostępności doustnej, jak i płucnej. Brak dowodów, że farmakokinetyka obu substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym różni się od farmakokinetyki fenoterolu bromowodoru i ipratropiowego bromku stosowanych pojedynczo.

Fenoterolu bromowodorek

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po inhalacji z użyciem produktu leczniczego zawierającego fenoterolu bromowodorek i ipratropiowy bromek w postaci aerozolu do inhalacji, około 1% dawki jest wydalone w postaci wolnego fenoterolu w 24-godzinnej zbiórce moczu. Na podstawie tych danych ogólną ogólnoustrojową dostępność biologiczną dawek wziewnych fenoterolu bromowodoru szacuje się na 7%. Dla fenoterolu klirens całkowity wynosił 1,8 l/min, a klirens nerkowy 0,27 l/min.

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

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

Ipratropiowy bromek

Wchłanianie

Całkowite wydalenie nerkowe (0-24 godz.) ipratropium (związek macierzysty) wynosi poniżej 1% dawki doustnej. W oparciu o te dane całkowitą ogólnoustrojową biodostępność doustnych i wziewnych dawek ipratropiowego bromku ocenia się odpowiednio na 2% i 7-28%. Biorąc to pod uwagę, połączona dawka ipratropiowego bromku nie ma znaczącego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową.

Dystrybucja

Parametry kinetyczne opisujące rozmieszczenie ipratropium obliczono ze stężenia w osoczu po podaniu dożylnym. Obserwowany był szybki dwufazowy spadek stężenia w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosiła w przybliżeniu 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Lek w niewielkim stopniu (mniej niż 20%) wiąże się z białkami osocza. Badania 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) wynosiło 9,3% po podaniu doustnym i 3,2% po podaniu wziewnym. Całkowita radioaktywność wydalana z kałem wynosiła 88,5% po podaniu doustnym i 69,4% po podaniu wziewnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym skojarzenia ipratropiowego bromku i fenoterolu bromowodorku 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 μ g/kg mc./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 fenoterolu bromowodorku i ipratropiowego bromku.

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

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

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

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości produktu leczniczego. Długotrwałe badania z zastosowaniem ipratropiowego bromku na myszach i szczurach nie wykazały ani działania guzotwórczego ani rakotwórczego. Badania nad rakotwórczością wykonane zostały dla fenoterolu bromowodorku po podaniu doustnym (myszy 18 miesięcy; szczury 24 miesiące) oraz po podaniu wziewnym (szczury 24 miesiące). Wykazano, że dawka doustna 25 mg/kg mc./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 fenoterolu bromowodorku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Disodu edetynian (E 386)
Kwas solny 1M roztwór
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem przed otwarciem oraz kroplomierzem z LDPE, umieszczona w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:
1 butelka po 20 ml
1 butelka po 25 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29187

**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**