ЛП-№(006253)-(РГ-RU) от 17.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЕРОДУАЛ Н, 20 мкг + 50 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ипратропия бромид и фенотерол.

Каждая ингаляционная доза содержит 20 мкг ипратропия бромида (в виде ипратропия бромида моногидрата 21 мкг) и 50 мкг фенотерола гидробромида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол абсолютный 13,313 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный.

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат БЕРОДУАЛ Н показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет.

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит с наличием эмфиземы или без нее.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача рекомендуется применение следующих доз:

Режим дозирования

Лечение приступов

В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Прерывистая и длительная терапия

По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

день). При бронхиальной астме препарат должен использоваться только по мере необходимости.

Дети

Режим дозирования для детей старше 6 лет аналогичен режиму дозирования у взрослых.

БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Способ применения

Ингаляционно.

Подробные инструкции по применению ингалятора приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахиаритмия;
- гиперчувствительность к ипратропия бромиду, фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1.;
- первый триместр беременности;
- детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Закрытоугольная глаукома, коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитома, гипертрофия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, муковисцидоз, детский возраст.

Одышка

В случае неожиданного быстрого усиления одышки (затруднения дыхания) следует без промедления обратиться к врачу.

Гиперчувствительность

После применения препарата БЕРОДУАЛ Н могут возникнуть реакции немедленной гиперчувствительности, признаками которой в редких случаях могут быть: крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, отек ротоглотки, анафилактический шок.

Парадоксальный бронхоспазм

БЕРОДУАЛ Н, как и другие ингаляционные препараты, способен вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может угрожать жизни. В случае развития парадоксального

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289

бронхоспазма применение препарата БЕРОДУАЛ Н следует немедленно прекратить и перейти на альтернативную терапию.

Длительное применение

У пациентов с бронхиальной астмой препарат БЕРОДУАЛ Н должен применяться только по мере необходимости. У пациентов с легкой формой ХОБЛ симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения.

У пациентов с бронхиальной астмой следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих β_2-адреномиметики, таких как БЕРОДУАЛ Н, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции увеличение дозы β_2-агонистов, в том числе БЕРОДУАЛ Н, больше рекомендуемой в течение длительного времени не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Совместное применение с другими симпатомиметическими бронходилататорами

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики ЖКТ.

Нарушения со стороны органов зрения

Следует избегать попадания препарата в глаза.

БЕРОДУАЛ Н должен использоваться с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме. Известны отдельные сообщения об осложнениях со стороны органа зрения (например, повышение внутриглазного давления, мидриаз, закрытоугольная глаукома, боль в глазах), развившихся при попадании ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами β_2-адренорецепторов) в глаза. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы могут быть боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, появление ореола у предметов и цветных пятен перед глазами в сочетании с отеком роговицы и покраснением глаз, вследствие конъюнктивальной инъекции сосудов. Если развивается любая комбинация этих симптомов, показано применение глазных капель, снижающих внутриглазное давление и немедленная консультация специалиста.

Системные эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

БЕРОДУАЛ Н должен применяться только после тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно при использовании доз превышающих рекомендуемые, при следующих заболеваниях: недавно перенесенном инфаркте миокарда, сахарном диабете с неадекватным гликемическим контролем, тяжело протекающих органических заболеваниях сердца и сосудов, гипертиреозе, феохромоцитоме или обструкции мочевыводящих путей (например, при гиперплазии предстательной железы или обструкции шейки мочевого пузыря).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В постмаркетинговых исследованиях отмечались редкие случаи возникновения ишемии миокарда при приеме β-агонистов. Пациентам с сопутствующими серьезными заболеваниями сердца, например, ишемической болезнью сердца, аритмиями или выраженной сердечной недостаточностью, получающим БЕРОДУАЛ Н, следует обратиться к врачу в случае появления болей в груди или других симптомов, указывающих на ухудшение заболевания сердца. Необходимо обращать внимание на такие симптомы как одышка и боль в груди, так как они могут быть как сердечной, так и легочной этиологии.

Гипокалиемия

При применении β_2-агонистов может возникать гипокалиемия (см. раздел 4.9.).

Допинг

У спортсменов применение препарата БЕРОДУАЛ Н в связи с наличием в его составе фенотерола может приводить к положительным результатам тестов на допинг.

Вспомогательные вещества

БЕРОДУАЛ Н содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на одну дозу (13,313 мг в одной дозе).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Длительное одновременное применение препарата БЕРОДУАЛ Н с другими антихолинергическими препаратами не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

β-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других β-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теофиллина) может приводить к усилению нежелательных реакций.

Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия препарата БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении β-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с применением β-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0808)

диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторирование концентрации калия в сыворотке крови.

Следует с осторожностью назначать β_2-адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы моноаминооксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие β-адренергических средств.

Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние β-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Существующий клинический опыт показал, что фенотерол и ипратропий не оказывают отрицательного действия на беременность. Тем не менее, при использовании этих препаратов во время беременности должны соблюдаться обычные меры предосторожности, особенно в первом триместре. Следует принимать во внимание ингибирующее влияние фенотерола на сократительную функцию матки.

Лактация

Доклинические исследования показали, что фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко. В отношении ипратропия такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко, при назначении препарата БЕРОДУАЛ Н женщинам, кормящим грудью, следует соблюдать осторожность.

Фертильность

Отсутствуют клинические данные о влиянии фенотерола гидробромида, ипратропия бромида или их комбинации на фертильность. Доклинические исследования, проведенные для отдельных компонентов препарата, не показали влияния ипратропия бромида и фенотерола гидробромида на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0000)

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, так как возможно развитие головокружения, тремора, нарушения аккомодации глаз, мидриаза и нечеткого зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут быть следствием антихолинергических и β-адренергических свойств препарата. БЕРОДУАЛ Н, как и любая ингаляционная терапия, может вызывать местное раздражение.

Самыми частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, сердцебиение, рвота, повышение систолического артериального давления и нервозность.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1 000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Следующие нежелательные явления сообщались при применении препарата БЕРОДУАЛ Н в клинических исследованиях и в течение пострегистрационного опыта применения:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	редко*	анафилактическая реакция, гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	редко*	гипокалиемия
Психические нарушения	нечасто	нервозность
	редко	возбуждение, ментальные нарушения
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головная боль, тремор, головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	редко*	глаукома, увеличение внутриглазного давления, нарушения аккомодации, мидриаз, нечеткое зрение, боль в глазах, отек роговицы, гиперемия конъюнктивы, появление ореола вокруг предметов
Нарушения со стороны сердца	нечасто	учащение сердечного ритма, тахикардия, ощущение сердцебиения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

	редко	аритмия, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия*, ишемия миокарда*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель
	нечасто	фарингит, дисфония
	редко	бронхоспазм, раздражение глотки, отек глотки, ларингоспазм*, парадоксальный бронхоспазм*, сухость глотки*
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	рвота, тошнота, сухость во рту
	редко	стоматит, глоссит, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор*, отек рта*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	редко	крапивница, зуд, сыпь, ангионевротический отек, гипергидроз*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	мышечная слабость, спазм мышц, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	задержка мочи
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	повышение систолического артериального давления
	редко	снижение диастолического артериального давления

* данные нежелательные реакции не были выявлены в ходе клинических исследований препарата БЕРОДУАЛ Н. Оценка произведена на основании верхней границы 95 % доверительного интервала, рассчитанного по общей популяции пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(РЕГЛАМЕНТ ДОЛЖНОСТЬ 0008)

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола.

Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией β-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, ощущения сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, стенокардических болей, аритмий и приливов, метаболического ацидоза, гипокалиемии.

Симптомы передозировки ипратропия бромида (такие как: сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), учитывая большую широту терапевтического действия препарата и местный способ применения, обычно маловыражены и имеют преходящий характер.

Лечение

Необходимо прекратить прием препарата.

Следует учитывать данные мониторирования кислотно-щелочного баланса крови.

Показаны седативные препараты, а в тяжелых случаях может потребоваться интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение β-адреноблокаторов, предпочтительно β_1-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием β-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в связи с опасностью тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с глюкокортикоидами.

Код АТХ: R03AL01

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

БЕРОДУАЛ Н содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид - М-холиноблокатор, и фенотерола гидробромид - β_2-адреномиметик. Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена главным образом местным, а не системным антихолинергическим действием.

Ипратропия бромид является четвертичным соединением аммония, обладающим антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропия бромид тормозит рефлексы, вызываемые блуждающим нервом. Антихолинергические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, что происходит вследствие взаимодействия ацетилхолина с мускариновым рецептором, расположенным на гладких мышцах бронхов. Высвобождение Ca^{2+} опосредуется системой вторичных медиаторов, в число которых входят ИТФ (инозитола трифосфат) и ДАГ (диацилглицерин).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) и пиковой скорости выдоха на 15 % и более) отмечено в течение 15 минут, максимальный эффект достигался через 1-2 часа и продолжался у большинства пациентов до 6 часов после введения.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид избирательно стимулирует β_2-адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция β_2-адренорецепторов активирует аденилатциклазу через стимуляцию G_s-белка. Стимуляция β_1-адренорецепторов происходит при использовании высоких доз.

Фенотерола гидробромид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при использовании фенотерола в дозах 0,6 мг, отмечалось усиление мукоцилиарного клиренса.

β-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией β_2-адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, стимуляцией β_1-адренорецепторов. Как и при использовании других β-адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QTc при использовании высоких доз. При использовании фенотерола с помощью дозированных аэрозольных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ингаляторов (ДАИ) этот эффект был непостоянным и отмечался в случае применения доз, превышавших рекомендуемые. Однако после применения фенотерола с помощью небулайзеров (раствор для ингаляций во флаконах со стандартной дозой) системное воздействие может быть выше, чем при использовании препарата с помощью ДАИ в рекомендуемых дозах. Клиническое значение этих наблюдений не установлено. Наиболее часто наблюдаемым эффектом агонистов β-адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействий на гладкие мышцы бронхов, к системным влияниям агонистов β-адренорецепторов может развиваться толерантность, клиническая значимость этого проявления не выяснена. Тремор является наиболее частой нежелательной реакцией при использовании агонистов β-адренорецепторов. При совместном применении этих двух активных веществ бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза β-адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии нежелательных реакций. При острой бронхоконстрикции эффект препарата БЕРОДУАЛ Н развивается быстро, что позволяет использовать его при острых приступах бронхоспазма.

5.2. Фармакокинетические свойства

Терапевтический эффект комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида является следствием его местного действия в дыхательных путях. Развитие бронходилатации не параллельно фармакокинетическим показателям активных веществ.

После ингаляции в легкие обычно попадает (в зависимости от лекарственной формы и метода ингаляции) 10-30 % от вводимой дозы препарата. Оставшаяся часть дозы осаждается на мундштуке, в ротовой полости и ротоглотке. Часть дозы, осевшая в ротоглотке, проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт.

Часть дозы препарата, попадающая в легкие, быстро достигает системного кровотока (в течение нескольких минут).

Отсутствуют доказательства того, что фармакокинетика комбинированного препарата отличается от таковой каждого из отдельных компонентов.

Фенотерола гидробромид

Абсорбция

Абсолютная биодоступность при приеме внутрь низкая (около 1,5 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 5000)

Абсолютная биодоступность фенотерола после ингаляции 18,7 %. Всасывание из легких происходит в две фазы. 30 % дозы фенотерола гидробромида быстро всасывается с периодом полувыведения 11 минут и 70 % медленно всасывается с периодом полувыведения 120 минут.

Распределение

Фенотерол подвергается широкому распределению в организме. Около 40 % препарата связывается с белками плазмы крови. В 3-компартментной модели кажущийся объем распределения фенотерола в равновесном состоянии (V_{dss}) приблизительно 189 л (≈2,7 л/кг). Доклинические исследования на крысах показали, что фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

В организме человека фенотерол подвергается экстенсивному метаболизму посредством конъюгации с глюкуронидами и сульфатами. После перорального введения метаболизм осуществляется в основном посредством сульфатирования. Такая метаболическая инактивация исходного соединения начинается уже в стенке кишечника.

Элиминация

После ингаляции препарата БЕРОДУАЛ Н приблизительно 1 % ингаляционной дозы выводится в форме свободного фенотерола в течение 24 часов с мочой. Исходя из этих данных, общая системная биодоступность ингаляционных доз фенотерола гидробромида составляет приблизительно 7 %. Общий клиренс фенотерола – 1,8 л/мин, почечный клиренс – 0,27 л/мин. Кинетические параметры, описывающие распределение фенотерола, рассчитаны по концентрации в плазме после в/в введения. После в/в введения профили плазменная концентрация-время могут быть описаны 3-компартментной моделью, согласно которой период полувыведения составляет примерно 3 часа.

В течение 48 часов после приема внутрь экскреция, общей меченой изотопом дозы, с мочой составила приблизительно 39 % от введенной дозы, а экскреция с калом – 40,2 %.

<u>Ипратропия бромид</u>

Абсорбция

Суммарная почечная экскреция (в течение 24 часов) исходного соединения составляет менее 1 % от величины дозы, применяемой внутрь, и примерно 3-13 % от величины ингаляционной дозы препарата БЕРОДУАЛ Н. Исходя из этих данных, рассчитано, что общая системная биодоступность ипратропия бромида, применяемого внутрь и ингаляционно, составляет 2 % и 7-28 % соответственно. Таким образом, влияние проглатываемой части ипратропия бромида на системное воздействие незначительно.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289

Кинетические параметры, описывающие распределение ипратропия бромида, вычислялись на основании его концентраций в плазме после внутривенного введения. Наблюдается быстрое двухфазное снижение концентрации в плазме. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}) составляет примерно 176 л (≈ 2,4 л/кг). Препарат связывается с белками плазмы в минимальной степени (менее чем на 20 %). Доклинические исследования на крысах и собаках показали, что ипратропий, являющийся четвертичным соединением аммония, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Основные метаболиты, выводящиеся с мочой, связываются с мускариновыми рецепторами слабо, и считаются неактивными.

Биотрансформация

После внутривенного введения примерно 60 % дозы метаболизируется путем окисления, главным образом в печени.

Элиминация

Период полувыведения в конечной фазе составляет приблизительно 1,6 часа.

Общий клиренс ипратропия составляет 2,3 л/мин, а почечный клиренс – 0,9 л/мин. Суммарная почечная экскреция (в течение 6 дней) меченой изотопом дозы (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после приема внутрь – 9,3 %, а после ингаляционного применения – 3,2 %. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после приема внутрь – 88,5 %, а после ингаляционного применения – 69,4 %.

Линейность

Данные по линейности отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при однократном применении

Исследования токсичности при однократном применении комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида в соотношении 1/2,5, проведенные на мышах и крысах путем перорального, внутривенного и ингаляционного введения, продемонстрировали низкую острую токсичность комбинации. По сравнению с раздельным назначением компонентов значения LD_{50} (летальная доза) комбинации в большей степени определялись ипратропия бромидом, чем фенотерола гидробромидом, при этом признаки потенцирования токсичности отсутствовали.

Токсичность при многократном применении

Исследования токсичности при многократном применении комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида были проведена на крысах (пероральное введение, ингаляции) и собаках (внутривенное введение, ингаляции), продолжительность исследований составляла до 13 недель. После введения комбинации в концентрациях, в несколько сотен раз превышавших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0000)

рекомендованные клинические дозы, наблюдались лишь незначительные проявления токсичности. В проведенном на собаках 4-недельном исследовании внутривенной токсичности лишь у одного животного из группы, получавшей самую высокую дозу (84 мкг/кг/сутки), были обнаружены рубцы в миокарде левого желудочка. В 13-недельном исследовании пероральной токсичности, проведенном на крысах, и 13-недельном исследовании ингаляционной токсичности, проведенном на собаках, не было выявлено токсикологических изменений, которые превышали бы пропорциональный вклад отдельных компонентов.

Признаки потенцирования токсичности при применении комбинации по сравнению с применением отдельных компонентов отсутствовали. Все наблюдавшиеся нежелательные реакции представляли собой хорошо известные нежелательные реакции фенотерола гидробромида и ипратропия бромида.

Репродуктивная токсичность

После ингаляций комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида крысам и кроликам тератогенные эффекты отсутствовали. Тератогенные эффекты не наблюдались также после введения ипратропия бромида и после ингаляционного введения фенотерола гидробромида. Пероральное введение фенотерола гидробромида в дозах > 25 мг/кг/сутки (кроликам) и > 38,5 мг/кг/сутки (мышам) приводило к повышению частоты пороков развития. Наблюдавшиеся пороки развития считаются эффектом, специфичным для класса β-агонистов. Пероральное введения ипратропия бромида в дозах до 90 мг/кг/сутки и фенотерола гидробромида в дозах до 40 мг/кг/сутки не приводило к снижению фертильности.

Генотоксичность

Исследования генотоксичности комбинации не проводились. Анализы в условиях in vitro и in vivo показали, что фенотерола гидробромид и ипратропия бромид не являются мутагенами.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности комбинации не проводились. В долгосрочных исследованиях ипратропия бромида, проведенных на собаках и крысах, и в исследования канцерогенности ипратропия бромида, проведенных на мышах и крысах, онкогенный или канцерогенный эффекты не наблюдались. В исследованиях канцерогенности фенотерола гидробромида применялось пероральное (на мышах в течение 18 месяцев и на крысах в течение 24 месяцев) и ингаляционное (на крысах в течение 24 месяцев) введение препарата. После введения пероральных доз 25 мг/кг/сутки наблюдалось повышение частоты лейомиом матки с различной митотической активностью у мышей и лейомиом брыжейки яичника у крыс. Эти изменения являются признанными эффектами, вызываемыми местным воздействием β-адренергиков на гладкомышечные клетки матки у мышей и крыс. С учетом современного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ)

уровня исследований, эти результаты не применимы к человеку. Все остальные обнаруженные новообразования были признаны обычными типами неоплазии, спонтанно образующимися у животных, принадлежащих к использованным линиям, и не указывают на биологически значимое повышение частоты такой неоплазии в результате воздействия фенотерола гидробромида.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол абсолютный

Лимонная кислота

Вода очищенная

Тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 мл (200 доз) в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой и логотипом компании. Баллон с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особых требований нет.

Пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля.

Перед **первым** использованием нового ингалятора возьмите ингалятор дном вверх, снимите защитный колпачок и сделайте 2 впрыска в воздух, нажав на дно баллончика два раза.

Каждый раз при использовании дозированного аэрозоля необходимо соблюдать следующие правила:

1. Снять защитный колпачок.

2. Сделать медленный, полный выдох.

3. Удерживая ингалятор, как показано на Рис. 1, плотно обхватить губами мундштук. Баллончик должен быть направлен дном и стрелкой вверх.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

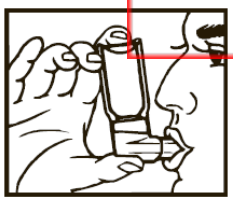


Рис. 1

4. Начать вдох и одновременно сильно нажать на дно баллончика до высвобождения одной ингаляционной дозы. Продолжить медленно вдыхать до максимума и на несколько секунд задержать дыхание. Затем вынуть мундштук изо рта и медленно выдохнуть.

Для получения второй ингаляционной дозы повторить действия с этапа 2.

5. Надеть защитный колпачок.

6. Если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллончика до появления облака аэрозоля.

Баллончик не прозрачен, поэтому определить визуально, когда он становится пустым, невозможно. Ингалятор содержит 200 ингаляционных доз. После использования заявленного количества доз в баллончике может оставаться небольшое количество раствора. Тем не менее, следует заменить ингалятор, в этом случае Вы можете быть уверены, что при активации ингалятора Вы получаете правильную дозу лекарственного препарата.

Очищайте мундштук по меньшей мере один раз в неделю.

Важно содержать мундштук ингалятора в чистоте, чтобы частицы лекарственного вещества не заблокировали высвобождение аэрозоля.

Во время очистки сначала снимите защитный колпачок и удалите баллончик из мундштука. Пропустите через мундштук струю теплой воды, убедитесь в удалении препарата и/или видимой грязи.

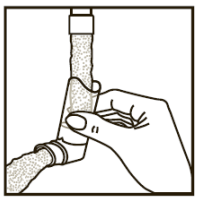


Рис. 2

После очистки встряхните мундштук и дайте ему высохнуть на воздухе, **не используя** нагревательные приборы. Как только мундштук высохнет, вставьте баллончик в мундштук и наденьте защитный колпачок.

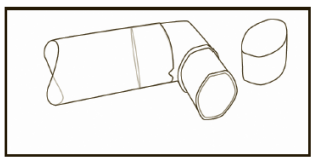


Рис. 3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ СОТЕ 0000)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: пластиковый мундштук разработан специально для дозированного аэрозоля БЕРОДУАЛ Н и служит для точного дозирования препарата. Мундштук не должен быть использован с другими дозированными аэрозолями. Также нельзя использовать аэрозоль БЕРОДУАЛ Н с какими-либо другими адаптерами, кроме мундштука, поставляемого вместе с баллончиком.

Содержимое баллончика находится под давлением. Баллончик нельзя вскрывать и подвергать нагреванию выше 50 °C.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 727 250 00 77

Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2024 № 14289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БЕРОДУАЛ Н доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.